

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/103029 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 401/06**,
401/14, 405/14, A61K 31/4709, 31/4427, A61P 3/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003684

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. April 2005 (08.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 017 932.8 14. April 2004 (14.04.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
INGELHEIM (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STENKAMP, Dirk**
[DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 BIBER-
ACH (DE). **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE];
Maelzerstrasse 13, 88447 WARTHAUSEN (DE).
LEHMANN-LINTZ, Thorsten [DE/DE]; Ameisen-
berg 1, 88416 OCHSENHAUSEN (DE). **LUSTEN-
BERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447
WARTHAUSEN (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE];
Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 BIBERACH (DE).
SCHINDLER, Marcus [DE/DE]; Bonifaz-Locher-

Weg 6, 88400 BIBERACH (DE). **ROTH, Gerald Jür-
gen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 BIBERACH
(DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447
WARTHAUSEN (DE). **LOTZ, Ralf R. H.** [DE/DE];
Schluesslerstr. 28, 88433 SCHEMMERHOFEN (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173,
55216 INGELHEIM (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

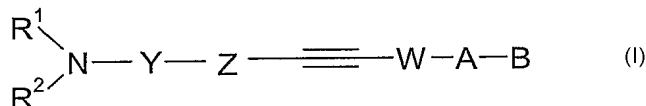
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL ALKYNE COMPOUNDS HAVING AN MCH-ANTAGONISTIC EFFECT AND MEDICAMENTS CON-
TAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE ALKIN-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBIN-
DUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



renders the inventive medicaments suitable for treating metabolic disorders and/or eating disorders, in particular, obesity and dia-
betes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I in der die Gruppen und
Reste A, B, W, Y, Z, R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel
enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Alkin. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die er-
findungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas
und Diabetes.

(57) Abstract: The invention relates to alkyne compounds
of general formula (I), in which groups and residues A, B,
W, X, Y, Z, R1 and R2 have the meanings cited in Claim 1.
The invention also relates to medicaments containing at least
one inventive alkyne. The MCH receptor antagonistic effect

WO 2005/103029 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkin-Verbindungen, deren physiologisch
verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung
zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in
einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand
10 dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur
Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum
Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind
Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße
Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung. Weitere
15 Gegenstände dieser Erfindung betreffen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen
Verbindungen.

Hintergrund der Erfindung

- Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine
20 existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung
der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der
menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat
in den letzten Jahrzehnten die Entstehung krankhaften Übergewichtes („Fettsucht“,
Adipositas oder auch Obesitas genannt) begünstigt. Adipositas führt bei den Betroffenen
25 unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität.
Erschwerend kommt hinzu, dass Adipositas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie
beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare
Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten
Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und
30 Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Adipositas ein
schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

- Der Begriff Adipositas bezeichnet einen Überschuss an Fettgewebe im Körper. In diesem
Zusammenhang ist Adipositas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Körperfettgehalt
35 zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Es existiert keine scharfe Abtrennung
zwischen Normalgewichtigen und an Adipositas leidenden Individuen, jedoch steigt das mit

- 2 -

Adipositas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Fettleibigkeit an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch
5 die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Adipositas leidend betrachtet.

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da
10 Adipositas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Adipositas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

15 Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über
20 zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer
25 Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation
30 zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH „knock out“ Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

- 3 -

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren vermutlich über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6], da im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, bei Nagern bisher kein zweiter MCH Rezeptor nachgewiesen werden konnte. Verlust des MCH-1R führt bei „knock out“ Mäusen zu einer geringeren Fettmasse, einem erhöhten

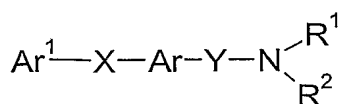
5 Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH- Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit diesem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

10 Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

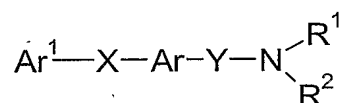
In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



- 4 -

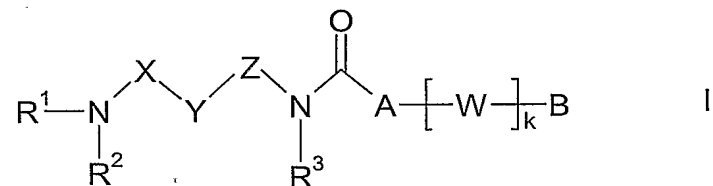
in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R² mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Adipositas beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



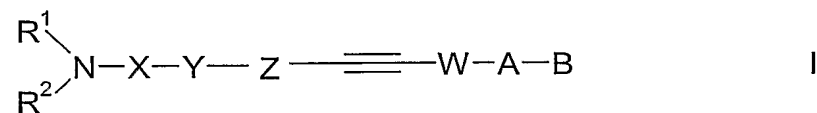
in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

In der WO 2004/024702 werden Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten vorgeschlagen.

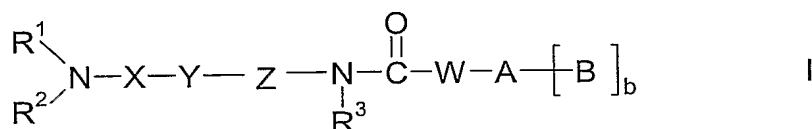
In der WO 04/039780 A1 werden Alkin-Verbindungen der Formel I



in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten beschrieben.

In der WO 04/039764 A1 werden Amid-Verbindungen der Formel I

- 5 -



in der Y, A und B cyclische Gruppen und X eine Alkylen-Brücke, Z eine Brücke oder Bindung bedeuten können und W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{O}-$, $-\text{CR}^{7a}=\text{CR}^{7c}-$, $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{NR}^8-$, $-\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b}-\text{CR}^{7c}\text{R}^{7d}-$ und $-\text{NR}^8-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-$ als MCH-Antagonisten beschrieben.

Aufgabe der Erfindung

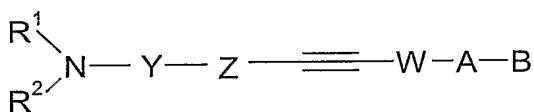
Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine besonders hohe Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen. Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Alkin-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Adipositas und/oder Diabetes sowie von mit Adipositas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I

- 6 -



in der

5

R^1, R^2 bedeuten unabhängig voneinander H , C_{1-8} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen

10 Resten R^{11} ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine $-CH_2-$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}$ - ersetzt sein kann, oder

15

R^1 und R^2 bilden eine C_{3-8} -Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbarte $-CH_2-$ -Gruppe durch $-CH=N-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}$ - ersetzt sein kann,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und

20

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

25

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

30

 W, Z

unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C_{1-2} -Alkylen-Brücke,

wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

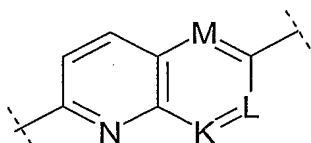
35

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

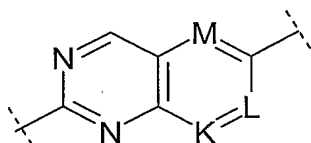
5

Y

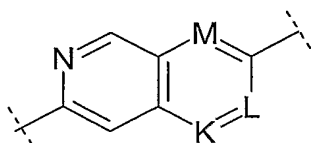
ist ausgewählt aus den Bedeutungen der Teilformeln Y1 bis Y9



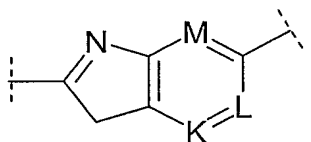
Y1



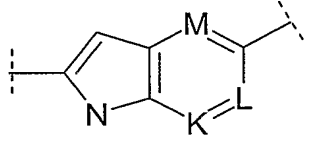
Y2



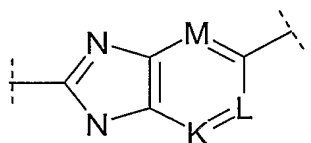
Y3



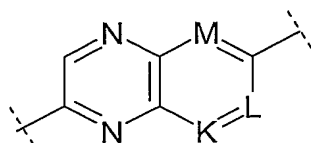
Y4



Y5

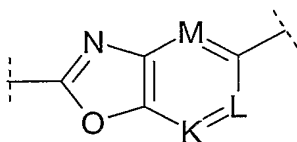


Y6

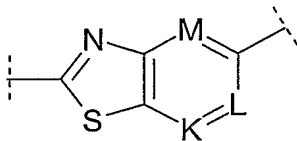


Y7

- 8 -



Y8



Y9

worin die Gruppen M, K und L eine CH-Gruppe bedeuten, wobei eine der Gruppen M, K, L auch ein N-Atom bedeuten kann, und

5

wobei in den Teilformeln Y1 bis Y9 eine oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert sein können, und

wobei in den Teilformeln Y5 und Y6 eine NH-Gruppe mit C_{1-4} -Alkyl substituiert sein kann,

10

A

ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Thienyl, Furanyl, Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können,

15

20

B

eine der für A angegebenen Bedeutungen oder

C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} substituiert sein können,

25

- Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen
- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
 - 5 - eine Phenyl-Gruppe,
 - eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
 - eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und
 - 10 einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
 - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,
- 15 wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, (C₁₋₄-Alkyl)-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und
- wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder
- 20 mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,
- R¹¹ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-,
- 25 Cyano, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF₃, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können;
- 30 R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen,
- R¹⁴ Halogen, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-
- 35 C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl-

- 10 -

oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,

R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl,

5

R¹⁶ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl,

10

R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl, N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl;

15

R¹⁸, R¹⁹ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,

20

R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,

25

R²¹ C₁₋₄-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl, ω-Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl, ω-Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl, Di-C₁₋₄-alkylaminosulfonyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylen-imino-sulfonyl,

30

R²² Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋

35

- 11 -

4-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₂₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

- 10 wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, Z, R¹³ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-,
15 Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und
20 das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 25 Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung
30 umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

- Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser
35 Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

- 5 Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 10 Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

- 15 Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

- 20 Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

- 25 Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

- 30 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

- 35 Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur

- 13 -

Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist, zum Gegenstand.

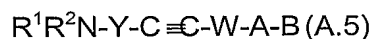
Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe

- 14 -

ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Dyslipidemia oder Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Des weiteren betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5

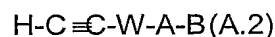


wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R^1 , R^2 , Y, W, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

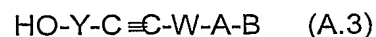


worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel A.3



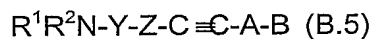
mit einem geeigneten Halogenierungsmittel zum Halogenid-Derivat A.4, in dem Hal' Cl, Br oder I bezeichnet, umgesetzt wird,



- 15 -

das mit einem Amin der Formel $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

- 5 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5



- 10 wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R^1 , R^2 , Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

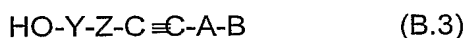
- 15 $\text{Hal-A-B} \quad (\text{B.1})$

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

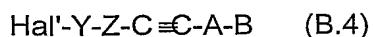
- 20 $\text{HO-Y-Z-C}\equiv\text{C-H} \quad (\text{B.2})$

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

- 25 die erhaltene Verbindung der Formel B.3



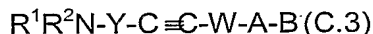
- 30 mit einem geeigneten Halogenierungsmittel zum Halogenid-Derivat B.4, in dem Hal' Cl, Br oder I bezeichnet, umgesetzt wird,



das mit einem Amin der Formel $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

- 16 -

Ferner betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

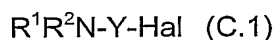


5

wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R^1 , R^2 , Y, W, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

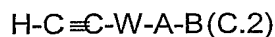
bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1

10



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel C.2

15



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

20

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

25



wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1 , R^2 , Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

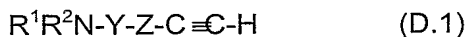
30

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2



35

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel D.1



- in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
 5 Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

Die in der erfindungsgemäßen Synthese verwendeten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sind ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

10 **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

Sofern nicht anders angegeben besitzen die vorkommenden Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, Y, Z, Cy, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{13} bis R^{22} , M, K, L, die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

- 15 Kommen Gruppen, Reste und/oder Substituenten in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese jeweils die gleiche oder verschiedene der angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- Sind R^1 und R^2 nicht über eine Alkylenbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R^1 und
 20 R^2 unabhängig voneinander vorzugsweise eine unsubstituierte oder eine mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{11} ein- oder mehrfach substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit
 25 substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer oder beide der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten können.

- Bevorzugte Bedeutungen des Rests R^{11} sind hierbei F, Cl, Br, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, $R^{15}-O-$, Cyano, $R^{16}R^{17}N-$, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Pyrrolidinyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl, Piperidinyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl, Phenyl und Pyridyl, wobei in den
 30 zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C_{1-3} -Alkyl oder Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF_3 oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder
 35 mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit

R²¹ substituiert sein können. Falls R¹¹ eine der Bedeutungen R¹⁵-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino- aufweist, ist vorzugsweise das mit R¹¹ substituierte C-Atom der Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe nicht unmittelbar mit einem Heteroatom, wie beispielsweise der Gruppe -N-X-, verbunden.

5

Bevorzugt bedeuten die Reste R¹, R² unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, ω-NC-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidiny-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrrolidiny-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidiny-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidiny-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylmethyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF₃ oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R¹ und/oder R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-Cycloalkyl, Dihydroxy-C₃₋₆-alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylmethyl, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₂₋₃-alkyl, Pyrrolidin-N-yl-C₂₋₃-alkyl, Piperidin-N-yl-C₂₋₃-alkyl, Pyridyl und Benzyl, wobei eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkyl-alkylgruppe zusätzlich ein- oder zweifach mit Hydroxy

- 19 -

und/oder Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, und/oder ein- oder mehrfach mit F oder C₁₋₃-Alkyl und/oder einfach mit CF₃, Br, Cl oder CN substituiert sein kann.

Ganz besonders bevorzugte Reste R¹ und/oder R² sind ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, But-2-enyl, Prop-2-inyl, But-2-inyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, (Hydroxy-C₁₋₃-alkyl)-hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, Dihydroxy-C₃₋₅-alkyl, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl, 1,1-Di(hydroxymethyl)-ethyl, (1-Hydroxy-C₃₋₆-cycloalkyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylmethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminoethyl, Pyrrolidin-N-yl-ethyl, Piperidin-N-yl-ethyl, Benzyl und Pyridyl, wobei die genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit F und/oder C₁₋₃-Alkyl substituiert sein können, und wobei die Phenyl- und Pyridyl-Ringe wie angegeben substituiert sein können.

Beispiele ganz besonders bevorzugter Reste R¹ und/oder R² sind daher H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, Prop-2-inyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Hydroxy-cyclopentyl, Hydroxy-cyclohexyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-cyclopentyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-cyclohexyl, 2,3-Dihydroxypropyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylmethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Dimethylaminoethyl, Benzyl und Pyridyl.

Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R¹, R² eine von H verschiedene Bedeutung auf.

Bilden R¹ und R² eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine C₃₋₇-Alkylen-Brücke oder eine C₃₋₇-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppen durch -CH=N-, -CH=CH-, -O-, -S-, -CO- oder -NR¹³- ersetzt ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R¹⁴ ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- 20 -

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- 5 - über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt.

Weiterhin bevorzugt bilden R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke, dass R^1R^2N - eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Piperidin-4-on, Morpholin und Thiomorpholin,

10

besonders bevorzugt ausgewählt ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, und Morpholin,

15

wobei gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 ein- oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann, wobei die Gruppe Cy ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein kann.

20

Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind C_{3-7} -Cycloalkyl, Aza- C_{4-7} -cycloalkyl-, insbesondere Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, sowie 1- C_{1-4} -Alkyl-aza- C_{4-7} -cycloalkyl-, wobei die Gruppe Cy ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein kann.

25

Die von R^1 und R^2 gebildete C_{3-8} -Alkylen-Brücke, in der wie angegeben $-CH_2-$ Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein, die wie zuvor angegeben substituiert sein können.

30

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über eine Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl.

- 21 -

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₇-Cycloalkyl, Aza-C₄₋₈-cycloalkyl-, Oxa-C₄₋₈-cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.

5

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₄₋₇-Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.

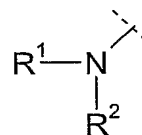
10

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C₄₋₈-Cycloalkyl oder Aza-C₄₋₈-cycloalkyl.

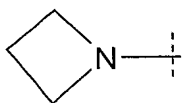
- 15 Für den Fall, dass die heterocyclische Gruppe R¹R²N- mit einer Gruppe Cy substituiert ist, ist die Gruppe Cy vorzugsweise über eine Einfachbindung mit der Gruppe R¹R²N- verbunden, wobei Cy bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₇-Cycloalkyl und Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, wobei diese Gruppen wie angegeben, vorzugsweise durch Fluor, C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl und Hydroxy substituiert sein können.

20

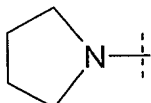
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



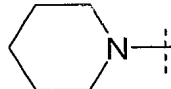
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



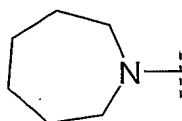
,



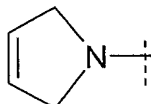
,



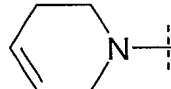
,



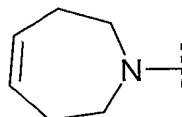
,



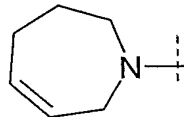
,



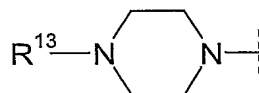
,



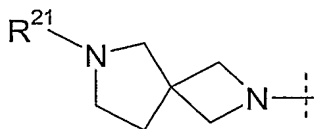
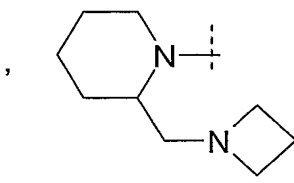
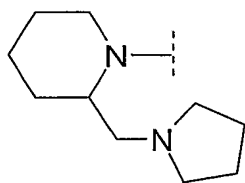
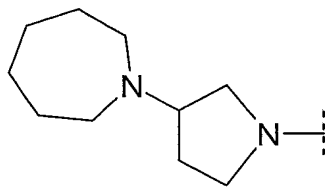
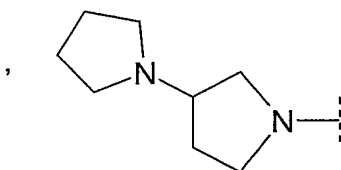
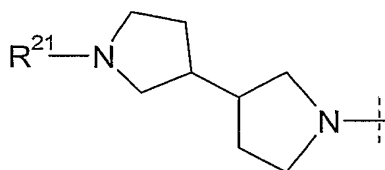
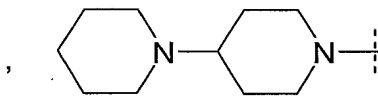
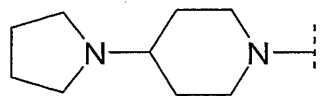
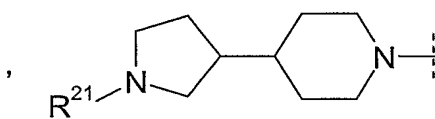
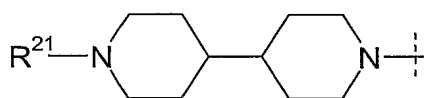
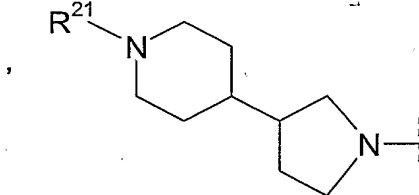
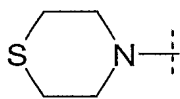
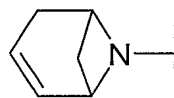
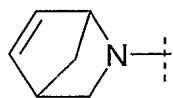
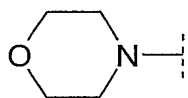
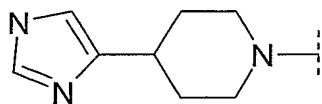
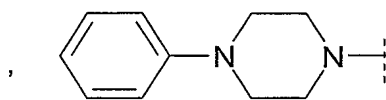
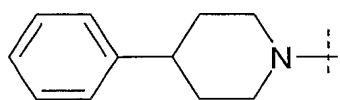
,



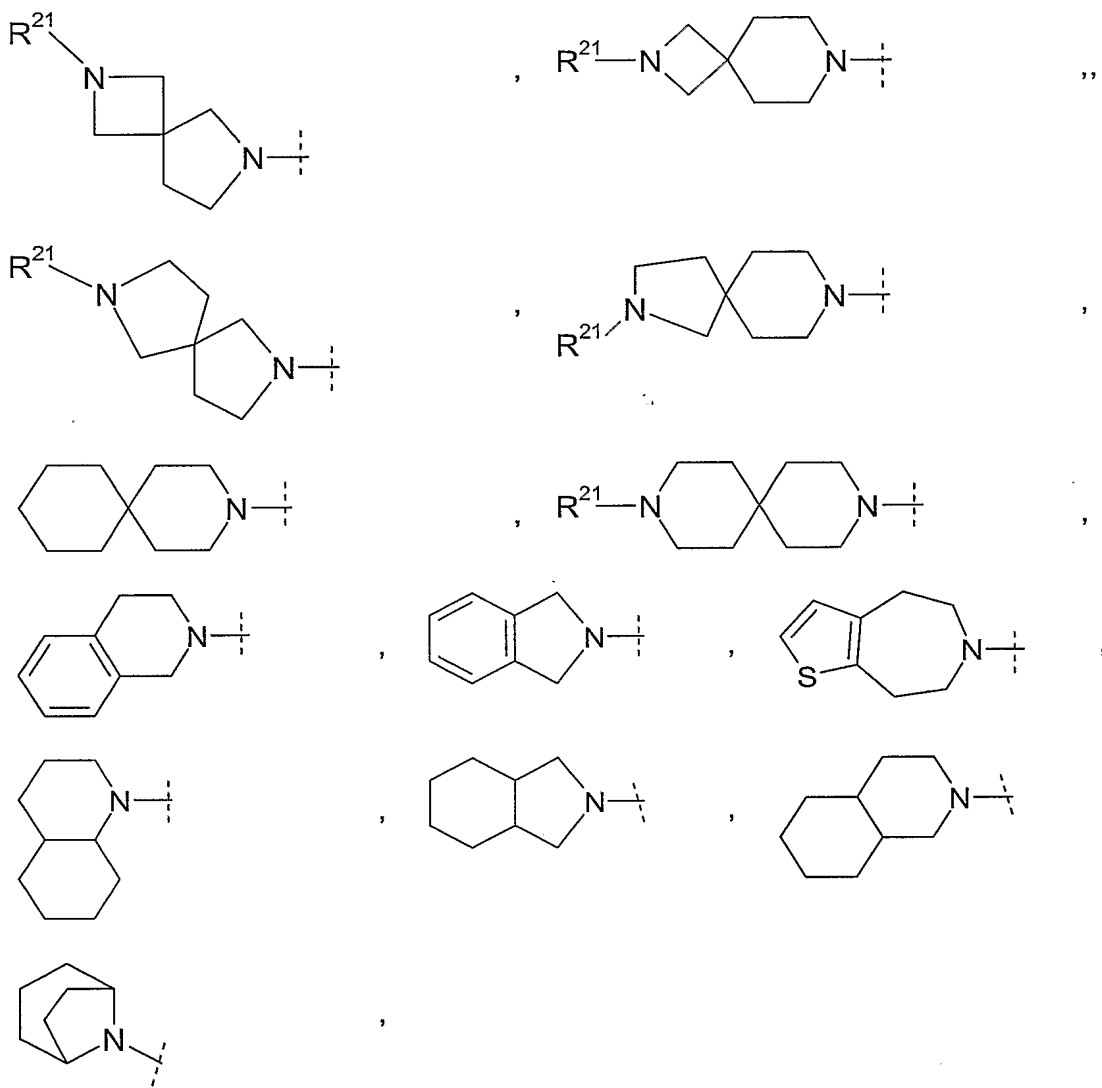
,



- 22 -



- 23 -



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und

- 5 wobei der durch die Gruppe R^1R^2N - gebildete Heterocyclus durch ein oder zwei, vorzugsweise eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, wobei die Cycloalkyl-Gruppe ein oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein kann, und

- 10 wobei der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

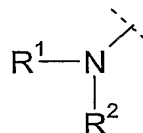
worin R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 24 -

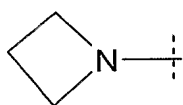
Ist der durch die Gruppe R^1R^2N - gebildete Heterocyclus wie angegeben durch eine oder zwei mit R^{20} ein- oder mehrfach substituierte Cycloalkylgruppen substituiert, so bedeuten die Substituenten R^{20} unabhängig voneinander vorzugsweise C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl,

5 Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF_3 , insbesondere Hydroxy.

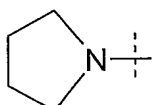
Ganz besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



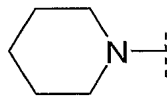
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



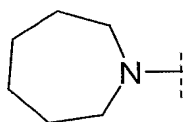
,



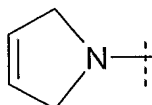
,



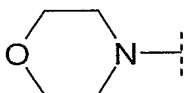
,



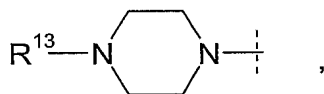
,



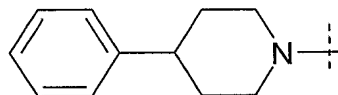
,



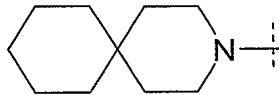
,



,

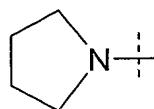


,

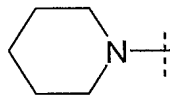


,

10 insbesondere



,



,

wobei R^{13} die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzt, und

wobei der durch die Gruppe R^1R^2N - gebildete Heterocyclus mit C_{3-6} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{3-6} -cycloalkyl oder (Hydroxy- C_{3-6} -cycloalkyl)- C_{1-3} -alkyl substituiert sein kann, und

15

- 25 -

wobei der durch die Gruppe R^1R^2N - gebildete Heterocyclus ein-, zwei- oder dreifach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{14} substituiert sein kann. Die Substituenten R^{14} bedeutet hierbei vorzugsweise unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl oder CF_3 , insbesondere Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 oder Hydroxy- C_{1-3} -alkyl.

Sind die zuvor angegebenen Teilformeln wie angegeben substituiert, so sind folgende Bedeutungen der Gruppe R^1R^2N besonders bevorzugt: Hydroxypyrrolidinyl, Hydroxypiperidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypiperidinyl, 3,5-Dihydroxypiperidinyl, (Hydroxymethyl)-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-piperidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-piperidinyl,

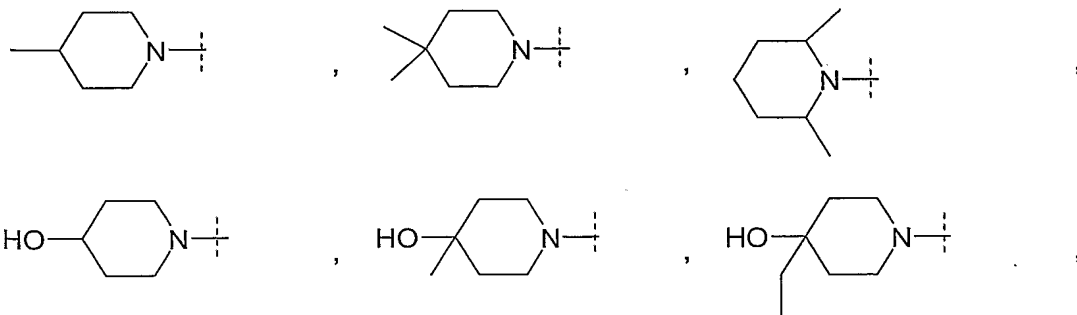
wobei in den angegebenen Gruppen eine Hydroxymethyl-Gruppe am C-Atom ein- oder zweifach mit Methyl substituiert sein kann, wobei zwei Methyl-Substituenten unter Bildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können, und

wobei in einer oder zwei Hydroxy-Gruppen das H-Atom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann, und

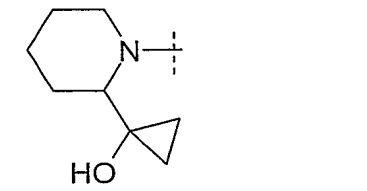
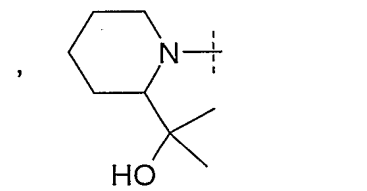
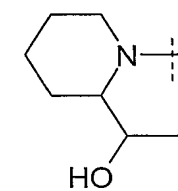
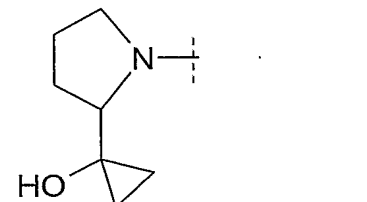
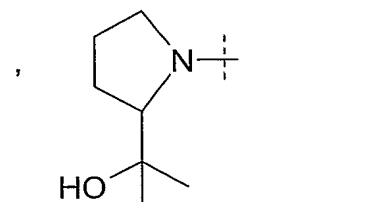
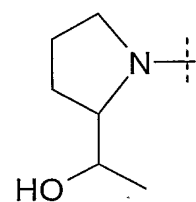
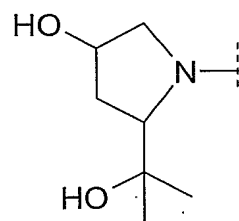
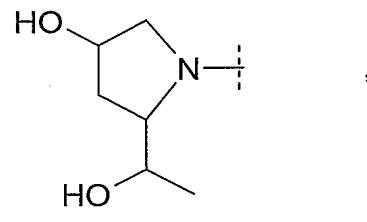
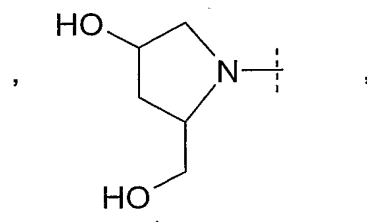
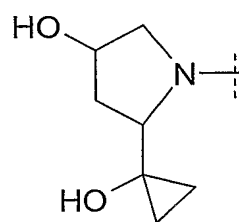
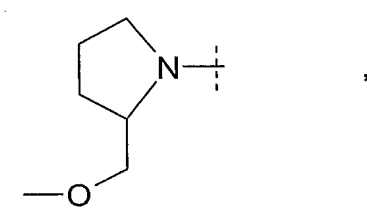
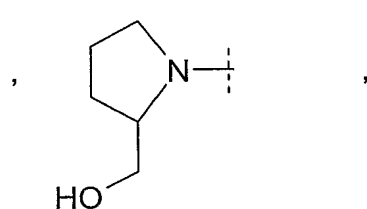
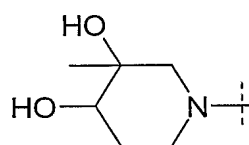
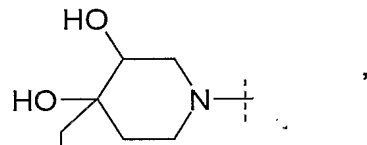
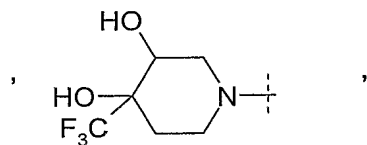
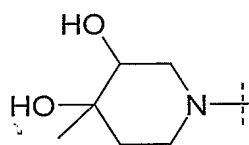
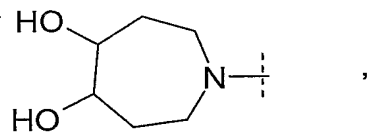
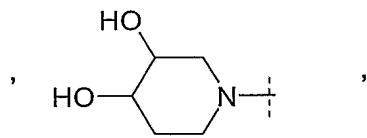
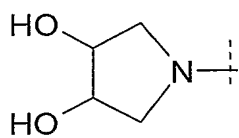
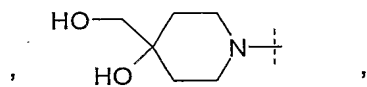
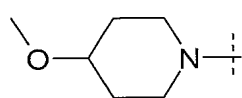
wobei die angegebenen Gruppen keine weiteren Substituenten aufweisen oder einen oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, CF_3 aufweisen.

Die folgenden Teilformeln stellen ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der zuvor

angegebenen heterocyclischen Gruppe  dar:



- 26 -



worin die angegebenen Gruppen nicht weiter substituiert sind, oder

worin Methyl- oder Ethylgruppen durch Fluor ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein können, und worin ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, CN, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, insbesondere C_{1-3} -Alkyl oder CF_3 , vorzugsweise Methyl, Ethyl, CF_3 substituiert sein können.

In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von R^1R^2N sind folgende Definitionen des Substituenten R^{14} bevorzugt: F, Cl, Br, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino- C_{1-3} -alkyl, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-amino-.

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^{14} sind F, Cl, Br, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl und Pyridylamino.

In den genannten bevorzugten Bedeutungen von R^{14} können jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein. So umfassen bevorzugte Bedeutungen von R^{14} beispielsweise auch $-CF_3$, $-OCF_3$, CF_3-CO- und $CF_3-CHOH-$.

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^{14} sind C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, Methoxymethyl, Hydroxy, CF_3 , $CF_3-CHOH-$, insbesondere Hydroxy, Methyl, Ethyl, CF_3 und Hydroxymethyl.

- 28 -

Die Brücke W bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, besonders bevorzugt eine Einfachbindung.

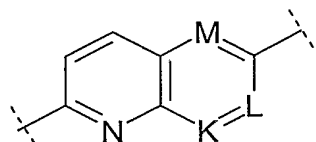
- 5 Die Brücke Z bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, das einen oder zwei Methyl-Substituenten aufweisen kann, die unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können. Besonders bevorzugt bedeutet Z eine Einfachbindung.

- 10 In der Gruppe Y bedeuten die Gruppen K, L und M vorzugsweise CH, wobei ein oder mehrere CH-Gruppen unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert sein können.

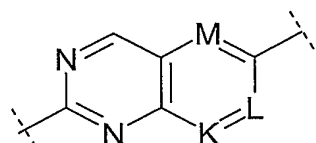
Gemäß einer weiteren Ausführungsform bedeutet eine der Gruppen K, L und M, vorzugsweise ein N-Atom, wobei die übrigen beiden Gruppen ausgewählt aus K, L, M eine CH-Gruppe bedeuten, die unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert sein können.

15

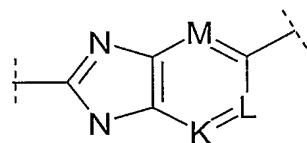
Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Y sind ausgewählt aus den Teilformeln



Y1



Y2



Y6

worin die Gruppen M, K und L eine CH-Gruppe bedeuten, wobei eine der Gruppen M, K, L auch ein N-Atom bedeuten kann, und

20

wobei in den Teilformeln Y1, Y2, Y6 eine oder mehrere CH-Gruppen unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert sein können, und

wobei in der Teilformel Y6 eine NH-Gruppe mit C_{1-4} -Alkyl substituiert sein kann.

25

Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y Chinolin gemäß der Teilformel Y1, wobei K, L und M eine CH-Gruppe bedeuten, wobei der Chinolin-Rest vorzugsweise unsubstituiert ist oder eine oder mehrere CH-Gruppen des Chinolin-Rests unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert sind.

5

Die Gruppe Y ist vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

Eine ganz besonders bevorzugte Bedeutung der Gruppe Y ist Chinolin, das substituiert sein kann, insbesondere das in 4-Position substituiert sein kann. Daher bedeutet Y vorzugsweise



10

wobei R^{20} wie nachstehend definiert ist, und insbesondere C_{1-3} -Alkyl, und ganz besonders Methyl, bedeutet.

15

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

20

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{2-3} -Alkenyl, C_{2-3} -Alkinyl, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, im Falle eines Phenylrings auch Nitro. Beispiele ganz besonders bevorzugter Bedeutungen des Substituenten R^{20} sind F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Acetyl oder Methoxy.

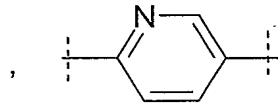
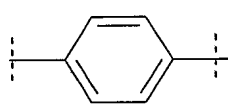
25

Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

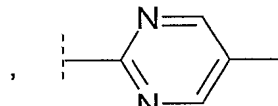
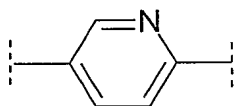
30

- 30 -

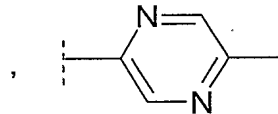
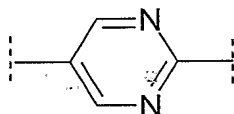
Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



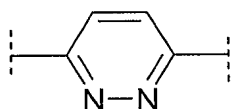
,



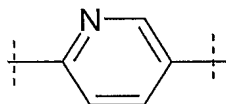
,



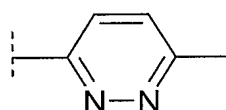
,



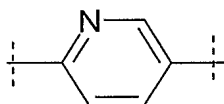
insbesondere



oder



ganz besonders bevorzugt



- 5 wobei die aufgeführten Gruppen, wie zuvor angegeben substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Amino, CF_3 , Methoxy und C_{1-3} -Alkyl.

- 10 Vorzugsweise ist die Gruppen A unsubstituiert oder mit R^{20} , wie angegeben, monosubstituiert.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B gemäß einer ersten bevorzugten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl.

- 15 Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert, insbesondere unsubstituiert oder

ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Gruppe A.

Bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, CHF_2 , CHF_2-O- , Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy und Trifluormethoxy.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom und Methoxy.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Bedeutung der Gruppe B vorzugsweise ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkinyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können. In den cyclischen Gruppen gemäß der zuvor angeführten Ausführungsform können ein oder mehrere C-Atomen mit R^{20} substituiert sein.

Besonders bevorzugt sind gemäß dieser Ausführungsform die Gruppen C_{3-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkynyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclopentyl- C_{1-3} -alkyl-, Cyclopentenyl- C_{1-3} -alkyl-, Cyclohexyl- C_{1-3} -alkyl-, Cyclohexenyl- C_{1-3} -alkyl-, Cycloheptyl- C_{1-3} -alkyl-, Cycloheptenyl- C_{1-3} -alkyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, und wobei in cyclischen Gruppen ein oder mehrere C-Atome mit gleichen oder verschiedenen R^{20} substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet B gemäß dieser zweiten Ausführungsform Cyclohexenyl, das unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten R^{20} , insbesondere Methyl, aufweist.

- 32 -

Nachfolgend werden bevorzugte Definitionen weiterer erfindungsgemäßer Substituenten angegeben:

Bevorzugt weist der Substituent R^{13} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen auf.

- 5 Besonders bevorzugt bedeutet R^{13} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^{13} H oder C_{1-4} -Alkyl. Die zuvor angegebenen Alkylgruppen können einfach mit Cl oder ein- oder mehrfach mit F substituiert sein.

- 10 Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^{15} sind H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R^{15} H, CF_3 , Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.

- 15 Der Substituent R^{16} bedeutet vorzugsweise H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl- oder ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert
20 sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R^{16} H, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-.

Vorzugsweise weist der Substituent R^{17} eine der für R^{16} als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf oder bedeutet Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl oder C_{1-4} -Alkylcarbonyl.

- 25 Besonders bevorzugt besitzt R^{17} eine der für R^{16} als bevorzugt angegebenen Bedeutungen.

Vorzugsweise bedeutet einer oder bedeuten beide der Substituenten R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl, insbesondere Wasserstoff.

- 30 Der Substituent R^{20} bedeutet vorzugsweise Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} als bevorzugt angegebenen Bedeutungen, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert
35 sein können.

- 33 -

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkoxy, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

Der Substituent R^{22} bedeutet vorzugsweise C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C_{1-4} -alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino-, Hydroxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl, Aminocarbonylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-amino-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen von R^{22} sind C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Amino-, C_{1-4} -alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, worin ein oder mehrere H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{21} sind C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -alkyl, $-SO_2-N(C_{1-3}-alkyl)_2$ und Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-sulfonyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^{21} C_{1-4} -Alkyl oder CF_3 .

Cy bedeutet vorzugsweise eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, insbesondere eine C_{3-6} -Cycloalkyl-Gruppe, eine C_{5-7} -Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteroaryl, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Cy sind C_{3-6} -Cycloalkyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, die wie angegeben substituiert sein können.

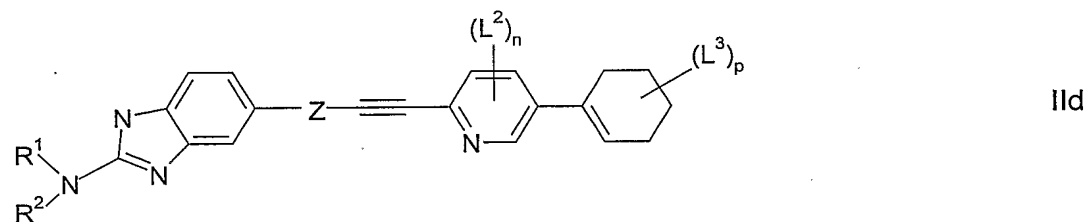
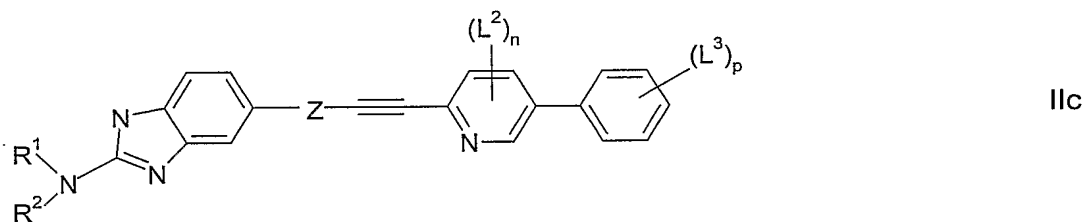
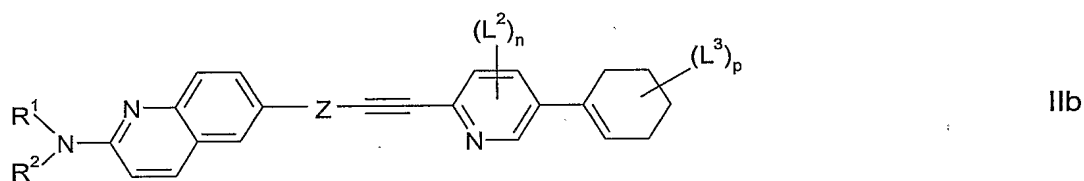
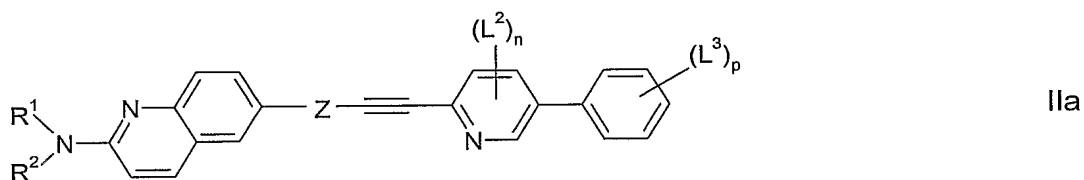
Der Begriff Aryl bedeutet vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Der Begriff Heteroaryl umfasst vorzugsweise Pyridyl, Indolyl, Chinolinyll und Benzoxazolyl.

- Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere
 5 der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt
 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen können mit einer allgemeinen
 Formel IIa, IIb, IIc und IIId, insbesondere IIa und IIb,

10



beschrieben werden, in der

- 35 -

die Chinolin- und Benzimidazol-Gruppen unsubstituiert oder ein- oder zweifach mit L^1 substituiert sind, wobei eine Chinolin-Gruppe vorzugsweise unsubstituiert oder einfach mit R^{20} , insbesondere C_{1-3} -Alkyl, ganz besonders Methyl, in Position 4 substituiert ist, und

5 R^1 , R^2 und Z eine der zuvor genannten Bedeutungen besitzen und

L^1 , L^2 ,

L^3 , unabhängig voneinander eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzen, und

10

n, p unabhängig voneinander die Werte 0, 1 oder 2, p auch den Wert 3, bedeuten.

Insbesondere bedeuten in den Formeln IIa, IIb, IIc und IId, vorzugsweise IIa und IIb,

15

Z eine Einfachbindung,

L^1 Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, insbesondere C_{1-3} -Alkyl,

20

L^2 Fluor, Chlor, Brom, CN, Amino, CF_3 , Methoxy und C_{1-3} -Alkyl,

n 0 oder 1,

25

L^3 unabhängig voneinander ausgewählt aus den Bedeutungen Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, besonders bevorzugt Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy und Trifluormethoxy, mit der Maßgabe, dass ein Phenyl-Ring nur einfach mit Nitro substituiert sein kann, und

30

p 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2.

35

Ganz besonders bevorzugt bedeuten in den Formeln IIa, IIb, IIc, IId, insbesondere IIa und IIb,

- 5 R^1, R^2 unabhängig voneinander C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-4} -Alkyl, C_{3-5} -Alkenyl, C_{3-5} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{3-7} -cycloalkyl, Dihydroxy- C_{3-6} -alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylmethyl, (Hydroxy- C_{3-7} -cycloalkyl)- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, Di-(C_{1-3} -alkyl)amino- C_{2-3} -alkyl, Pyrrolidin-N-yl- C_{2-3} -alkyl, Piperidin-N-yl- C_{2-3} -alkyl, Pyridyl oder Benzyl, wobei eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkyl-alkylgruppe zusätzlich ein- oder zweifach mit Hydroxy und/oder Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, und/oder ein- oder mehrfach mit F oder C_{1-3} -Alkyl und/oder einfach mit CF_3 , Br, Cl oder CN substituiert sein kann, und wobei einer oder beide, vorzugsweise einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann, und wobei Phenyl- und Pyridyl-Ringe ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , Phenyl auch einfach mit Nitro substituiert sein können, oder
- 10 R^1, R^2 sind miteinander verbunden und bilden zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, die ausgewählt ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, und Morpholin,
- 15 R^{14} worin ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und
- 20 wobei die zuvor definierte heterocyclische Gruppe über eine Einfachbindung mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy substituiert sein kann, wobei Cy ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl und Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, wobei Cy ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} substituiert sein kann, wobei R^{20} wie zuvor definiert ist und vorzugsweise ausgewählt ist aus Fluor, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl und Hydroxy, und
- 25 R^{14} ausgewählt ist aus F, Cl, Br, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-amino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{3-7} -Cycloalkyl)-N-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl und Pyridylamino, wobei in den genannten Bedeutungen jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-
- 30 R^{14}
- 35

Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

- 5 Die in dem experimentellen Teil aufgeführten Verbindungen, einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere sowie deren Gemische und deren Salze, sind erfindungsgemäß bevorzugt.

- 10 Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

- 15 Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..
- 20 Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), 1-Methyl-ethylen ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-Dimethyl-ethylen ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n-Prop-1,3-ylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-Methylprop-1,3-ylen ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-Methylprop-1,3-ylen ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc.,
- 25 sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

- Der Begriff C_{2-n} -Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-Hexenyl etc..
- 30

- Der Begriff C_{2-n} -Alkynyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer $C\equiv C$ -Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-
- 35

Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkoxy bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylthio bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-S-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbornyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff C_{5-n} -Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl,

- 39 -

Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl.

Der Begriff Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 6 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

Der Begriff Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinoziliny, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

Begriffe, wie C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-n} -alkyl, Aryl- C_{1-n} -alkyl, Heteroaryl- C_{1-n} -alkyl, etc. bezeichnen C_{1-n} -Alkyl, wie oben definiert, das mit einer C_{3-7} -Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

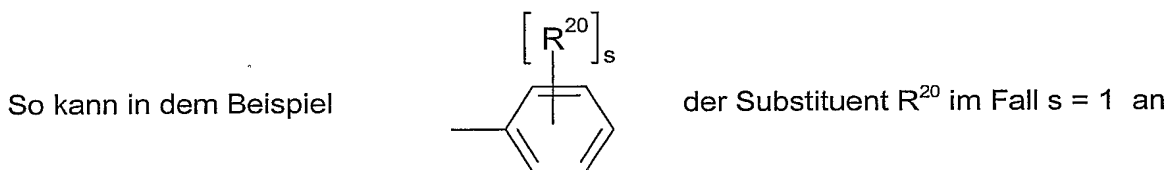
Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen. So können beispielsweise in der Gruppe Di- C_{1-4} -alkyl-amino die beiden Alkylgruppen die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

- 40 -

Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen Gruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte dieser cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann.



jede der freien Positionen des Phenylrings gebunden sein; im Fall $s = 2$ können unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten R^{20} an unterschiedliche, freie Positionen des Phenylrings gebunden sein.

Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxycarbonyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

R_e eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

5

R_g ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

10

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

15

Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluoriierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluoriierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluoriierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

35

In den beiden nachfolgenden Reaktionsschemata A und B wird die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen A.5 und B.5 dargestellt, wobei R^1 , R^2 , X, Y, Z, W, A und B eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen aufweisen. Hal bedeutet Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Iod, besonders bevorzugt Iod.

Gemäß Reaktionsschema A wird die Halogenverbindung A.1 mit der Alkinverbindung A.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

5 Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt.

Eine hierbei bevorzugte Menge an Kupfer(I)iodid liegt im Bereich von 1 bis 15 mol%, insbesondere von 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1.

Geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. Der Palladium-Katalysator wird vorzugsweise in
10 einer Menge von 1 bis 15 mol%, insbesondere 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1 eingesetzt.

Geeignete Basen sind insbesondere Amine, wie beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, sowie Cs_2CO_3 . Die Base wird vorzugsweise mindestens in equimolarer Menge bezogen auf das Edukt A.1, im Überschuss oder auch als Lösungsmittel eingesetzt.

15 Des weiteren sind geeignete Lösungsmittel Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von etwa 2 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

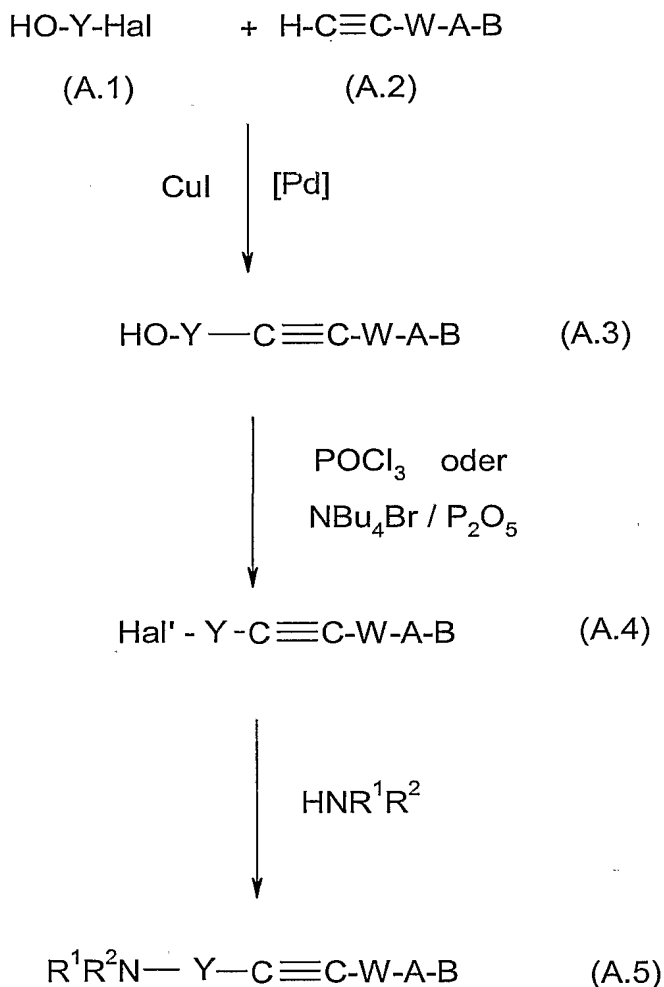
Die erhaltene Alkinverbindung A.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit einem
20 geeigneten Halogenierungsmittel zum Halogenid-Derivat A.4 umgesetzt, wobei Hal' Chlor, Brom oder Iod bedeutet. Geeignete Halogenierungsmittel sind beispielsweise POCl_3 oder $\text{N}(\text{Butyl})_4\text{Br}$ mit P_2O_5 . Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind dem Fachmann als solche bekannt. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise in einem Bereich von 15 bis 150°C.

25 Die das Halogenid-Derivat A.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Halogenid-Derivat A.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt A.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Besitzt das Amin $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ eine weitere primäre oder sekundäre Aminfunktion, so wird diese
30 vorteilhaft vorher mit einer Schutzgruppe versehen, die nach beendeter Reaktion unter Verwendung literaturbekannter Verfahren wieder abgespalten werden kann. Das so erhaltene Produkt kann beispielsweise durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure in die Salzform überführt werden. Ein hierbei bevorzugtes molares Verhältnis des Derivats A.4 zur Aminverbindung liegt im Bereich von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5. Geeignete Lösungsmittel sind
35 Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische.

Die Umsetzung zum Produkt A.5 erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

Reaktionsschema A:

5



Gemäß Reaktionsschema B wird die Halogenverbindung B.2 mit der Alkinverbindung B.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in

10 Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

15 Die erhaltene Alkinverbindung B.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit einem geeigneten Halogenierungsmittel zum Halogenid-Derivat B.4 umgesetzt, wobei Hal' Chlor,

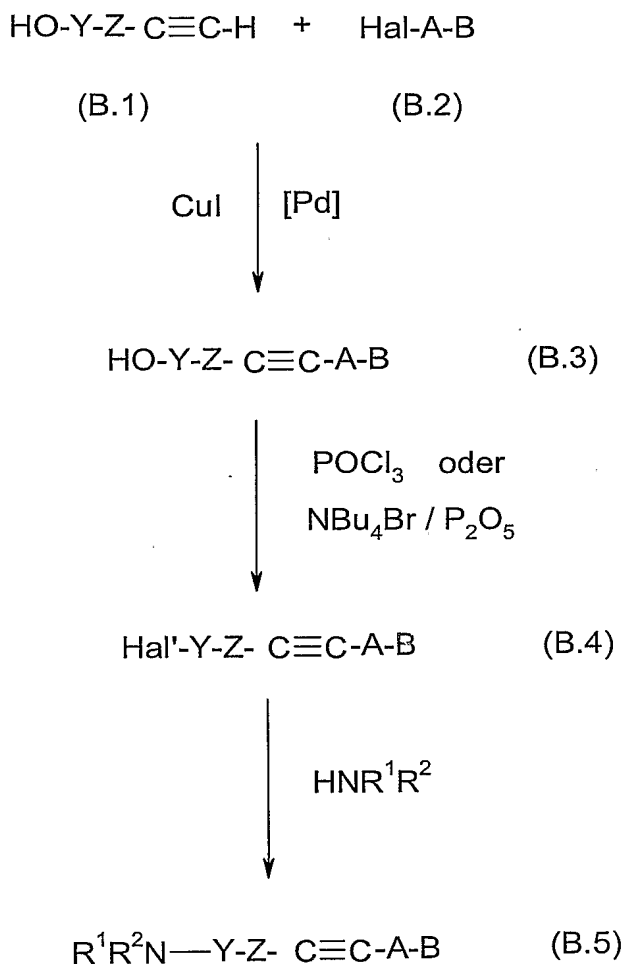
- 44 -

Brom oder Iod bedeutet. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind wiederum dem zu Schema A Gesagtem zu entnehmen.

- Die das Halogenid-Derivat B.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Halogenid-Derivat B.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt B.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Auch hier finden die Ausführungen zu Schema A Anwendung.

Reaktionschema B:

10

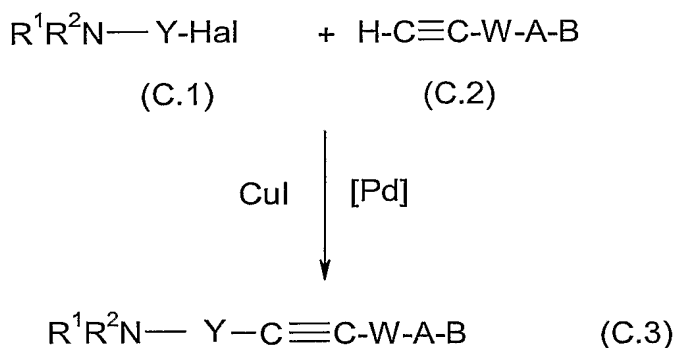


- Gemäß dem weiteren Reaktionsschema C wird die Halogenverbindung C.1 mit der Alkinverbindung C.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem

- 45 -

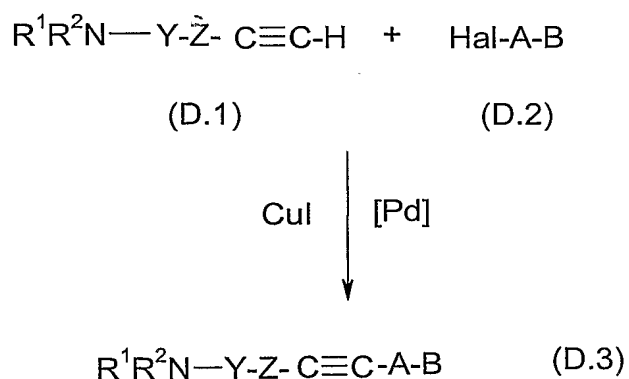
Produkt C.3 umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

5 Reaktionsschema C:



- 10 Eine hierzu alternative Synthese ist in dem Reaktionsschema D dargestellt. Hiernach wird die Halogenverbindung D.2 mit der Alkinverbindung D.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt D.3 umgesetzt. Auch hier sind die Angaben zu geeigneten
- 15 Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, den Erläuterungen zu Reaktionsschema A zu entnehmen.

Reaktionsschema D:



20

- Die Umsetzungen gemäß der Schemata A, B, C und D sind besonders vorteilhaft mit den entsprechenden Iod-Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 durchzuführen. Für den Fall, dass
- 25 Hal in den Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 Brom bedeutet, ist es vorteilhaft diese zuvor in die entsprechende Iodverbindung zu überführen. Ein hierbei besonders vorteilhaftes

Verfahren ist die Aryl-Finkelstein-Reaktion (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844-14845). So kann beispielsweise die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 mit Natriumiodid in Gegenwart von *N,N'*-Dimethylethylendiamin und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zur entsprechenden Iodverbindung umgesetzt werden. Ein hierbei vorteilhaftes molaren Verhältnis der Halogenverbindung zu Natriumiodid ist 1 : 1,8 bis 1 : 2,3. *N,N'*-Dimethylethylendiamin wird vorteilhaft in einem molaren Verhältnis von 10 bis 30 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 eingesetzt. Bevorzugte Mengen an Kupfer(I)iodid liegen im Bereich von 5 bis 20 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2. Ein hierbei geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise 1,4-Dioxan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa 20 bis 110°C. Die Umsetzung ist nach 2 bis 72 Stunden im wesentlichen beendet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren kombiniert werden können.

Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen

kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im

5 Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

10 Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

15 Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit

20 anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,

25 Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die

30 Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, insbesondere des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch

35 verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-

Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Adipositas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Adipositas umfasst vor allem exogener Adipositas, hyperinsulinärer Adipositas, hyperplasmischer Adipositas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Adipositas, hypothyroider Adipositas, hypothalamischer Adipositas, symptomatischer Adipositas, infantiler Adipositas, Oberkörperadipositas, alimentärer Adipositas, hypogonadaler Adipositas, zentraler Adipositas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen,

- 49 -

Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen zählen.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder
5 Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit Adipositas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz,
10 Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und
15 Übung eingesetzt werden.

Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei
20 die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Allgemein sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potentiell geeignet, Abhängigkeiten, wie beispielsweise Alkohol- und/oder Nikotinabhängigkeit, und/oder Entzugssymptome, wie
25 beispielsweise eine Gewichtszunahme bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern, vorzubeugen und/oder zu behandeln. Unter "Abhängigkeit" wird hier allgemein ein unwiderstehlicher Drang, ein Suchtmittel einzunehmen und/oder bestimmte Handlungen auszuführen, insbesondere um entweder ein Gefühl des Wohlbefindens zu erzielen oder um Missempfindungen auszuschalten, verstanden. Insbesondere wird hier unter "Abhängigkeit"
30 eine Suchtmittel-Abhängigkeit verstanden. Unter "Entzugssymptomen" werden hier allgemein Symptome verstanden, die beim Entzug von Suchtmitteln bei von einer oder mehreren solcher Suchtmitteln abhängigen Patienten auftreten oder auftreten können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potentiell als Wirkstoffe zur Reduzierung oder zum Beenden des Konsums von Tabak, zur Behandlung oder Vorbeugung
35 einer Nikotin-Abhängigkeit und/oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Nikotin Entzugssymptomen, zur Reduzierung des Verlangens nach Tabak und/oder Nikotin und

- 50 -

allgemein als Mittel gegen das Rauchen geeignet. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sein, um der bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern typischen Gewichtszunahme vorzubeugen oder diese zumindest zu reduzieren. Die Substanzen können weiterhin als Wirkstoffe geeignet sein, die das Verlangen auf und/oder einen Rückfall

5 in eine Abhängigkeit von Suchtmitteln verhindern oder zumindest reduzieren. Unter Suchtmitteln werden insbesondere aber nicht ausschließlich psycho-motorisch aktive Substanzen, wie Betäubungsmittel oder Rauschdrogen, insbesondere Alkohol, Nikotin, Kokain, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine und Barbiturate verstanden.

10 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

15 Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner

20 Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole,

25 Salben, Suppositorien einarbeiten.

Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche

30 Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines

35 erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-

- 51 -

Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- 5 - Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- 10 - Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

15

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

20

Insulin Sensibilisatoren umfassen Glitazone, insbesondere Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

25

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycypyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

30

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

35

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus *Escherichia coli* oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink

- 52 -

(enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

5 Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

10 α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

β 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

15 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

20 Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren, DPPIV Blocker, GLP-1 oder GLP-1 Analoge, SGLT-2 Inhibitoren.

25 Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

30

DPPIV Blocker sind beispielsweise LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) sowie 815541, 823093 und 825964 (alle GlaxoSmithkline).

35 GLP-1 Analoge sind beispielsweise Liraglutide (NN2211) (NovoNordisk), CJC1131 (Conjuchem), Exenatide (Amlyin).

- 53 -

SGLT-2 Inhibitoren sind beispielsweise AVE-2268 (Aventis) und T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen
5 umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl
eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

10 Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine,
Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

15 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas umfassen
Lipstatin.

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-
20 Adipositas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten,
thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang
der hierbei als bevorzugte Anti-Adipositas oder anorektische Wirkstoffe in Frage
kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben:
25 Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystkinin-A
(nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme
(reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer
Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine,
Fenfluramine, oder ein 5-HT_{2C} Agonist wie BVT.933 oder APD356, oder Duloxetine),
ein Dopamin-Agonist (wie beispielsweise Bromocriptine oder Pramipexol), ein
30 Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum
Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist
(Rimonabant, ACOMPLIA TM), ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als
Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Fettsäuresynthase (FAS) Antagonist, ein
Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder
35 Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin
Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor

- 54 -

Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin, AC 2993, CJC-1131, ZP10 oder GRT0203Y, DPPIV Hemmer und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine. Zudem sind in diesem
5 Zusammenhang Therapieformen zu erwähnen, die durch Steigerung der Fettsäureoxidation in peripherem Gewebe zu Gewichtsverlust führen, wie beispielsweise Hemmer der Acetyl-CoA Carboxylase.

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin
10 umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril,
15 Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

20 Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

25 Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.
30

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen z.B. Medikamente die den HDL Spiegel erhöhen, wie z.B. Nikotinsäure und deren Derivate bzw.
35 Zubereitungen, wie z.B. Niaspan, sowie Agonisten des Nikotinsäurerezeptors.

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), insbesondere COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Meloxicam oder Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam,
5 Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

10 Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur
15 Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen
20 Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische
25 Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine
30 diagnostizierte Adipositas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist,
35 unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

- 5 Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f -Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt.

10 Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 μm) oder Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 μm , Artikel-Nr. 1.01097.9050) verwendet. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel.

- 15 Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 -Lösungen beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser.

Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

- 20 Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 μm ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 μL ; Detektion bei 254 nm (Methoden A und B)

25

Methode A:

| Zeit (min) | Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) | Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure) |
|------------|--|---|
| 0 | 95 | 5 |
| 9 | 10 | 90 |
| 10 | 10 | 90 |
| 11 | 90 | 10 |

Methode B:

| Zeit (min) | Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) | Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure) |
|------------|--|---|
| 0 | 95 | 5 |
| 4 | 10 | 90 |
| 10 | 10 | 90 |
| 11 | 90 | 10 |

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), Bonus RP - C14; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methode C)

Methode C:

| Zeit (min) | Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) | Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure) |
|------------|--|---|
| 0 | 95 | 5 |
| 9 | 10 | 90 |
| 10 | 10 | 90 |
| 11 | 90 | 10 |

Präparative Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 30 x 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Temperaturen werden in Grad Celsius (°C) angegeben; Zeiträume werden in der Regel in Minuten (min), Stunden (h) oder Tage (d) angegeben. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

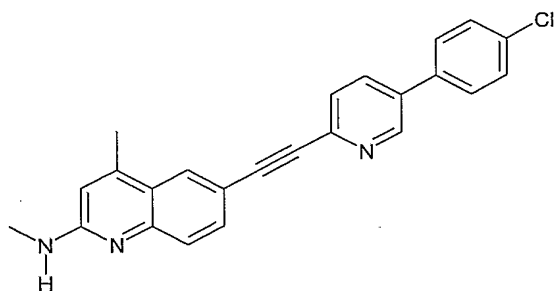
| | |
|------|------------------|
| abs. | absolut |
| Cyc | Cyclohexan |
| DCM | Dichlormethan |
| DIPE | Diisopropylether |

- 58 -

| | |
|-----------|---|
| DMF | Dimethylformamid |
| dppf | 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen |
| EtOAc | Essigsäureethylester |
| EtOH | Ethanol |
| 5 i. vac. | im Vakuum |
| MeOH | Methanol |
| MTBE | Methyl-tert-butylether |
| NMP | N-Methylpyrrolidinon |
| PE | Petrolether |
| 10 RT | Raumtemperatur (ca. 20°C) |
| TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid-hydrat |
| THF | Tetrahydrofuran |
| verd. | verdünnt |
| →* | kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests |

15

Beispiel 1

{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin-2-yl}-methyl-amin

20

1a N-(4-Brom-phenyl)-3-oxo-butyramid

Zu einer Lösung von 51.0 g (288 mmol) 4-Bromanilin in 200 mL Toluol wird bei 90°C eine Lösung von 25.72 mL (336 mmol) Diketen in 100 mL Toluol zugetropft und das Reaktionsgemisch 5 h bei dieser Temperatur gehalten. Die Reaktionslösung wird im Eisbad gekühlt, der ausgefallene Niederschlag filtriert und solange mit Toluol gewaschen, bis das Produkt nahezu farblos ist. Anschliessend wird bei 50°C im Umlufttrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

25

Ausbeute: 50.0 g (68% d. Theorie)

 $C_{10}H_{10}BrNO_2$ (M= 256.096)

30

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258 (Br)

HPLC-MS: 4.7 min (Methode B)

1b 6-Brom-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on

Eine Lösung von 50.0 g (195 mmol) *N*-(4-Brom-phenyl)-3-oxo-butyramid in 217 mL konzentrierter Schwefelsäure wird 1 h auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung auf 1.5 L Eiswasser gegeben, 30 min nachgerührt, der entstandene Niederschlag filtriert und dieser mit 4 L Wasser nachgewaschen. Anschliessend wird bei 35°C im Umlufttrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 24.0 g (52% d. Theorie)

C₁₀H₈BrNO (M= 238.081)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 238/240 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 238/240 (Br)

HPLC-MS: 4.8 min (Methode B)

1c 6-Iod-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on

Eine Mischung von 5.0 g (21.0 mmol) 6-Brom-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on und 400 mg (2.1 mmol) CuI in 21 mL 1,4-Dioxan wird evakuiert und mit Argon begast. Dann werden 6.3 g (42.0 mmol) NaI und 0.45 mL (4.2 mmol) *N,N'*-Dimethylethylendiamin zugegeben, nochmals evakuiert und mit Argon begast ehe die Reaktionsmischung über Nacht auf 110°C erhitzt wird. Eine HPLC Analyse des Gemisches zeigt ca 20% Umsetzung. Daher erfolgt eine weitere Zugabe von 400 mg (2.1 mmol) CuI, 6.3 g (42.0 mmol) NaI, 0.45 mL (4.2 mmol) *N,N'*-Dimethylethylendiamin und 21 mL 1,4-Dioxan und erneutes Erhitzen über Nacht auf 110°C. Zur Vervollständigung der Reaktion wird obige Prozedur noch dreimal wiederholt. Nach Abkühlen wird die Suspension mit 10% NH₃-Lösung und Wasser versetzt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Dieses wird dann mit 10% NH₃-Lösung, Wasser, Isopropanol, DIPE, EtOAc und DCM nachgewaschen und über Nacht an der Luft getrocknet. Das Produkt, das noch ca. 20% Edukt enthält wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.0 g (40% d. Theorie)

C₁₀H₈INO (M= 285.081)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 286

HPLC-MS: 5.0 min (Methode B)

1d 5-Brom-2-[(*tert*-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 49.90 g (201.0 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 43.0 mL (225.6 mmol) *tert*-Butyl-ethynyl-dimethyl-silan in 500 mL trockenem THF und 120 mL Triethylamin bei -7 °C 0.80 g (4.20 mmol) CuI und 2.90 g (4.13 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Gemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 3.5 h bei RT gerührt, anschliessend filtriert und das

- 60 -

Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird in 1 L EtOAc gelöst, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 59.5 g (quant. Ausbeute)

5 C₁₃H₁₈BrNSi (M= 296.278)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br)

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

1e 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

10 Zu einer Lösung von 59.5 g (201.0 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin und 36.5 g (233.4 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 600 mL 1,4-Dioxan werden 250 mL MeOH, 220 mL 2 N Na₂CO₃-Lösung und 1.80 g (2.46 mmol) PdCl₂(dppf) zugegeben und das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter NaHCO₃-
15 Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 38.5 g (58% d. Theorie)

C₁₉H₂₂ClNSi (M= 327.923)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 328/330 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 328/330 (Cl)

20 R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

1f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin

Zu einer Lösung von 46.50 g (142.0 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin in 1 L DCM werden bei RT 43.66 g (156.0 mmol) TBAF zugegeben und das
25 Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit DIPE verrührt, der Niederschlag abfiltriert und mit PE gewaschen.

Ausbeute: 26.0 g (86% d. Theorie)

C₁₃H₈ClN (M= 213.662)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Cl)

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

1g 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on

35 Zu einer Suspension von 3.0 g (8.42 mmol) 6-Iod-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on in 20 mL DMF werden 1.8 g (8.42 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin und 2.34 mL (16.84 mmol)

- 61 -

Triethylamin gegeben und das Gemisch dreimal evakuiert und mit Argon begast. Dann erfolgt die Zugabe von 40.1 mg (0.21 mmol) CuI und 153.9 mg (0.21 mmol) PdCl₂(dppf)-DCM-Komplex und nochmaliges Evakuieren und Begasen mit Argon. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt, mit EtOAc versetzt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit
5 EtOAc gewaschen. Der Rückstand wird mit einem THF/Wasser-Gemisch (1:1) gerührt, filtriert, mit THF gewaschen und bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 3.10 g (99% d. Theorie)

C₂₃H₁₅ClN₂O (M= 370.831)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 371/373 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 371/373 (Cl)

1h 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin

3.0 g (8.09 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on werden portionenweise in 37.1 mL Phosphoroxychlorid eingetragen und 2 h unter Rückfluss erhitzt.

15 Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch langsam auf 500 mL 10% NH₃-Lösung gegossen und 30 min im Eisbad nachgerührt. Man extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.40 g (44% d. Theorie)

20 C₂₃H₁₄Cl₂N₂ (M= 389.276)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391/393 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391/393 (2Cl)

1i 2-Brom-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin

Zu einer Suspension von 500 mg (1.21 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on in 10 mL Toluol werden 478 mg (1.48 mmol)
25

Tetrabutylammoniumbromid und 493 mg (3.37 mmol) Phosphorpentoxid gegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h auf 95°C erhitzt. Nach Abkühlen wird die organische Phase abdekantiert, der Rückstand zweimal mit Toluol im Ultraschallbad behandelt, die vereinigten organischen Phasen mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über
30 MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand getrocknet und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 120 mg (18% d. Theorie)

C₂₃H₁₄BrClN₂ (M= 433.730)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435/437 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435/437 (BrCl)

- 62 -

1k {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin-2-yl}-methyl-amin

Zu einer Lösung von 60 mg (0.154 mmol) 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin in 5 mL 1,4-Dioxan werden 19.1 mg (0.617 mmol) Methylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 70 h im geschlossenen Gefäß auf 130°C erhitzt. Man engt i.vac. ein, verreibt den Rückstand mit wenig Isopropanol, filtriert und wäscht den Rückstand mit Isopropanol, EtOAc und DIPE. Der Rückstand wird in DCM gelöst, von unlöslichen Bestandteilen filtriert, eingeeengt und getrocknet.

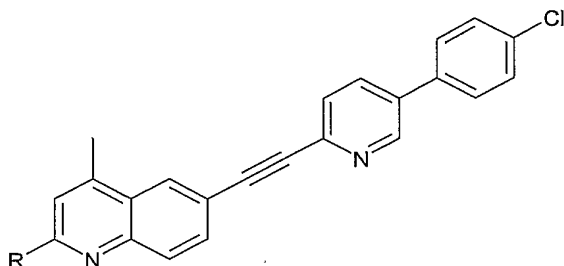
Ausbeute: 28 mg (47% d. Theorie)

$C_{24}H_{18}ClN_3$ (M= 383.873)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 384/386 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 384/386 (Cl)

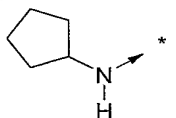
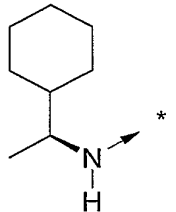
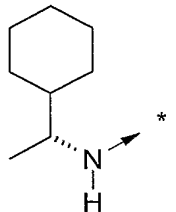
HPLC-MS: 5.7 min (Methode A)

Analog werden folgende Beispiele ausgehend von 60 mg 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin (Beispiel 1h) und den entsprechenden Aminen hergestellt:



| Beispiel | R | Ausbeute (%) | Summenformel | Massen-spektrum | Retentionszeit HPLC in min (Methode) |
|----------|---|--------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| 1.1 | | 60 | $C_{25}H_{20}ClN_3$ | 398/400 [M+H] ⁺ | 5.9 (A) |
| 1.2 | | 24 | $C_{26}H_{20}ClN_3$ | 409/411 [M+H] ⁺ | 4.9 (B) |
| 1.3 | | 52 | $C_{28}H_{25}ClN_4$ | 453/455 [M+H] ⁺ | 5.2 (A) |
| 1.4 | | 5 | $C_{27}H_{22}ClN_3$ | 424/426 [M+H] ⁺ | 6.3 (A) |

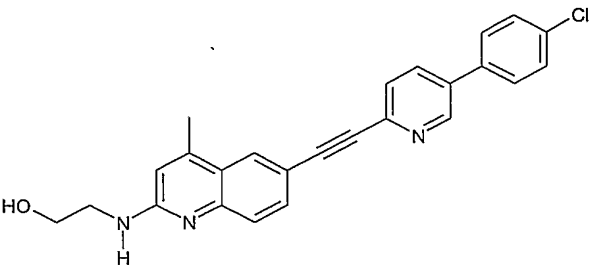
- 63 -

| | | | | | |
|-----|---|----|---------------------|-------------------------------|---------|
| 1.5 |  | 10 | $C_{28}H_{24}ClN_3$ | 438/440 [M+H] ⁺ | 6.5 (A) |
| 1.6 |  | 12 | $C_{31}H_{30}ClN_3$ | 480/482 [M+H] ⁺ | 7.2 (A) |
| 1.7 |  | 4 | $C_{31}H_{30}ClN_3$ | 480/482 [M+H] ⁺ | 7.2 (A) |

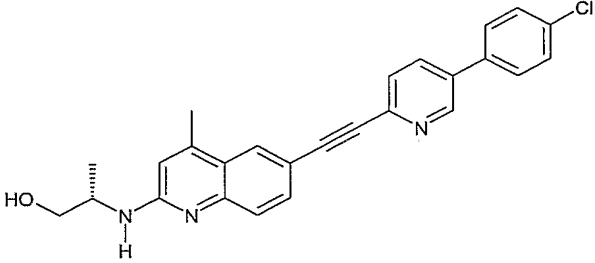
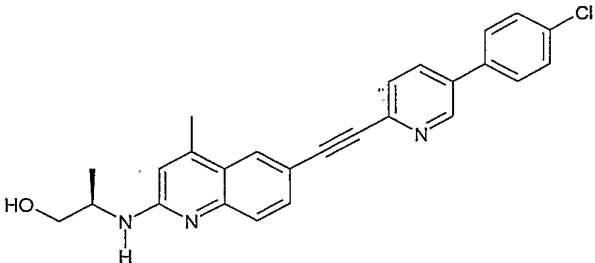
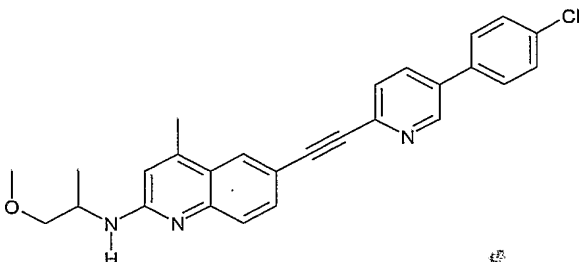
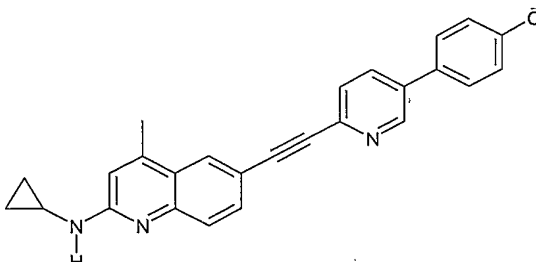
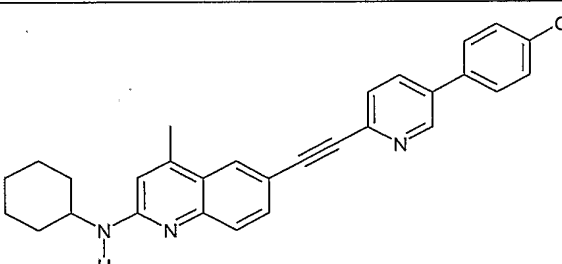
Analog Beispiel 1k können folgende Beispiele ausgehend von 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin (Beispiel 1h) oder 2-Brom-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin (Beispiel 1i) und den entsprechenden Aminen hergestellt werden:

Beispiele 1.8-1.9, 1.11, 1.15-1.21, 1.23 und 1.28, wurden durch Erhitzen in NMP in der Mikrowelle hergestellt (300W, 190°C; 30-60 min).

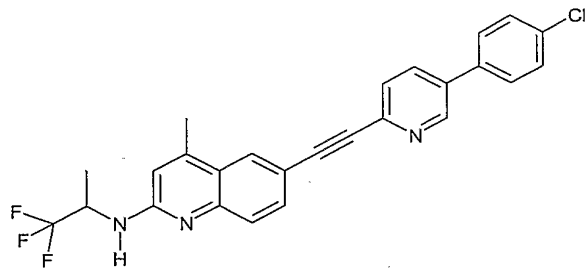
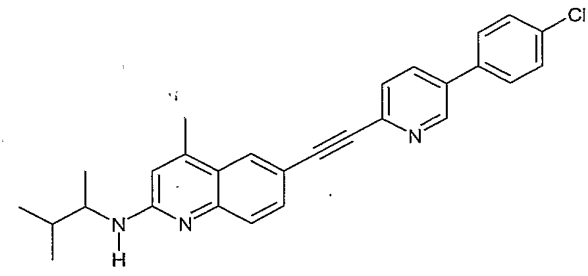
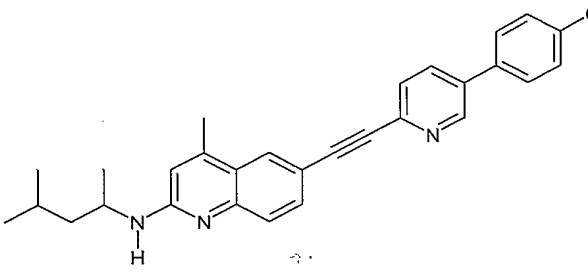
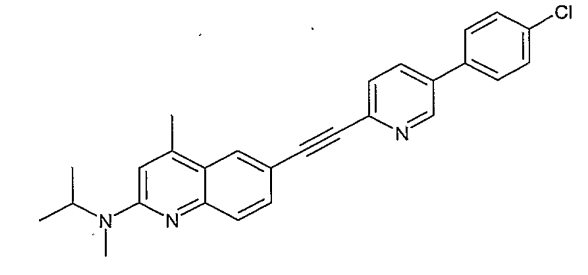
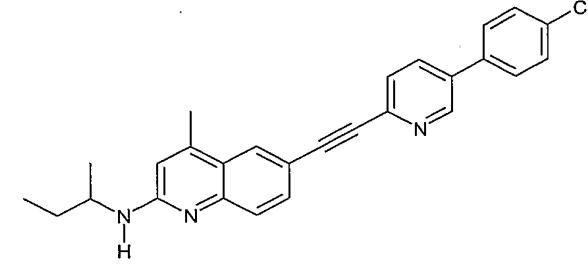
Beispiel 1.13 wurden durch Erhitzen in DMF in der Mikrowelle hergestellt (150W, 170°C; 10 min). Hierbei entstand als Nebenprodukt Beispiel 1.51.

| Bei- spiel | Struktur | Aus- beute (%) | Massen- spektrum | Retentions- zeit HPLC (Methode) |
|---------------|---|----------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| 1.8 |  | 4 | 414/416 [M+H] ⁺ | |

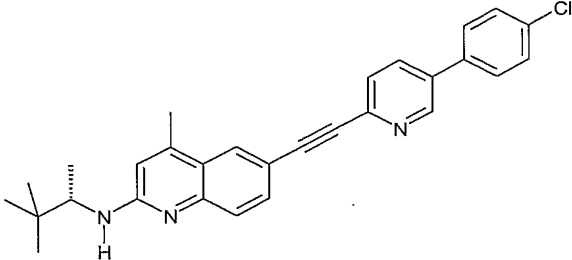
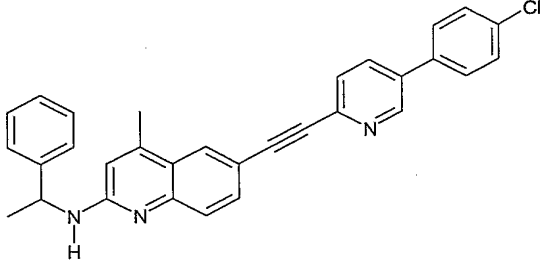
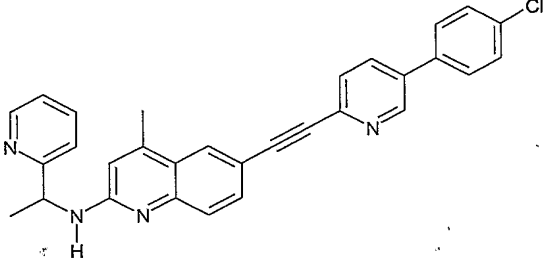
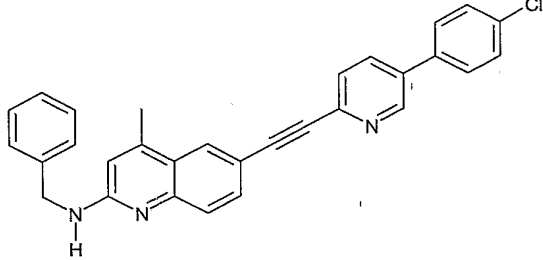
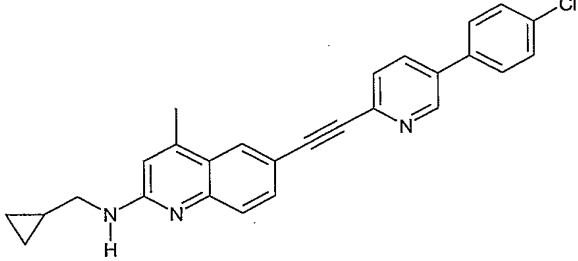
- 64 -

| | | | | |
|------|---|----|-------------------------------|-----------------|
| 1.9 |  | 34 | 428/430 [M+H] ⁺ | 5.4 min (C) |
| 1.10 |  | | | |
| 1.11 |  | 29 | 442/444 [M+H] ⁺ | 5.9 min (C) |
| 1.12 |  | 18 | 410/412 [M+H] ⁺ | 4.79 min (B) |
| 1.13 |  | 17 | 452/454 [M+H] ⁺ | 6.64 min (C) |

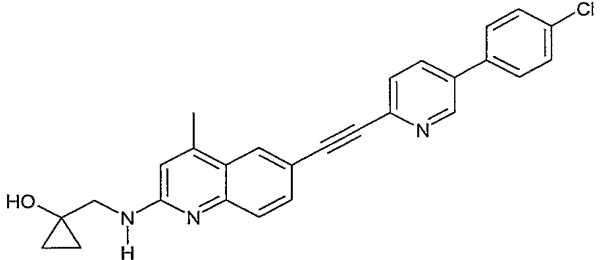
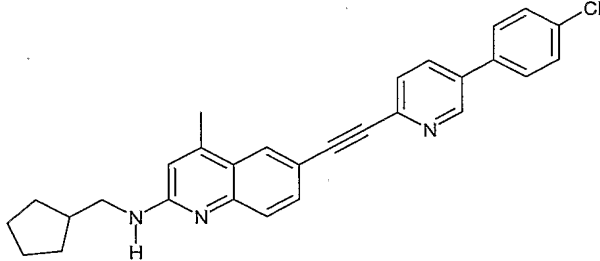
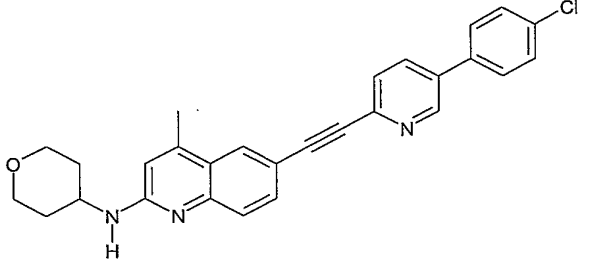
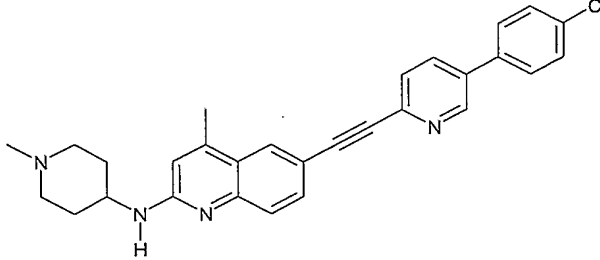
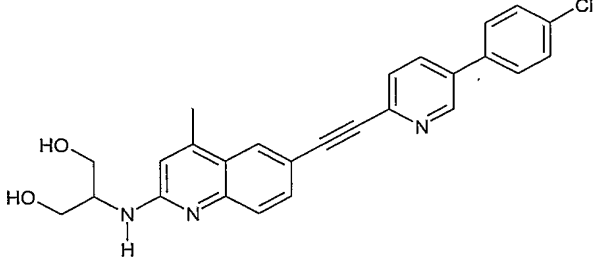
- 65 -

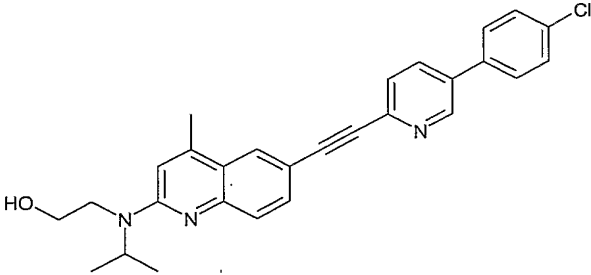
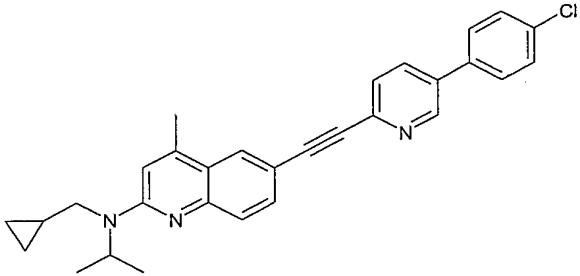
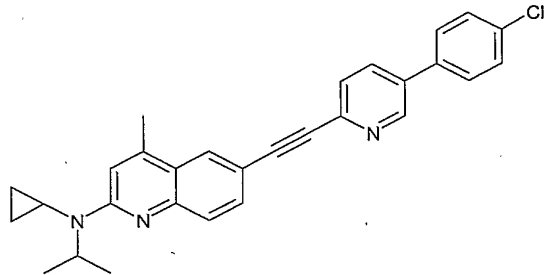
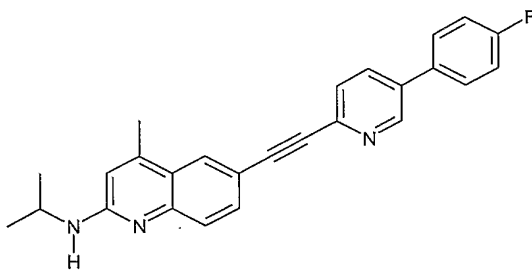
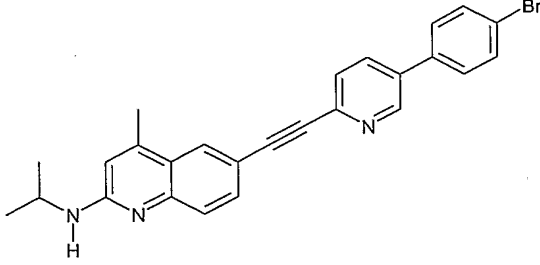
| | | | | |
|------|---|----|-------------------------------|----------------|
| 1.14 |  | | | |
| 1.15 |  | 20 | 440/442 [M+H] ⁺ | 6.5 min (C) |
| 1.16 |  | 27 | 454/456 [M+H] ⁺ | 6.8 min (C) |
| 1.17 |  | 17 | 426/428 [M+H] ⁺ | 6.0 min (C) |
| 1.18 |  | 9 | 426/428 [M+H] ⁺ | 6.2 min (C) |

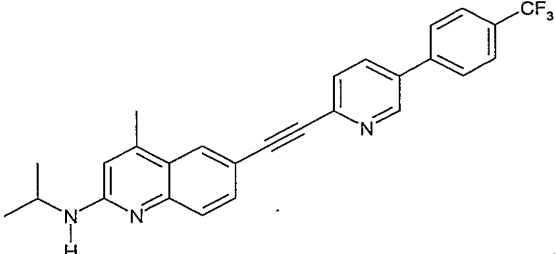
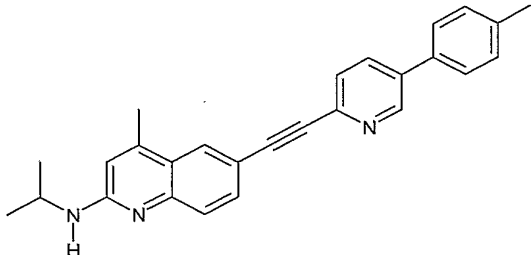
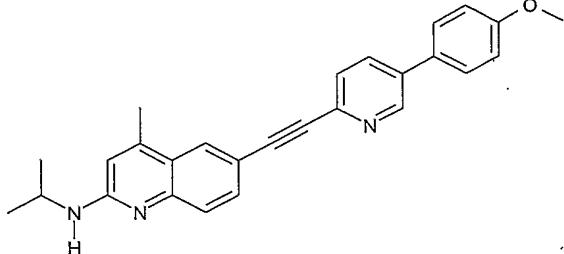
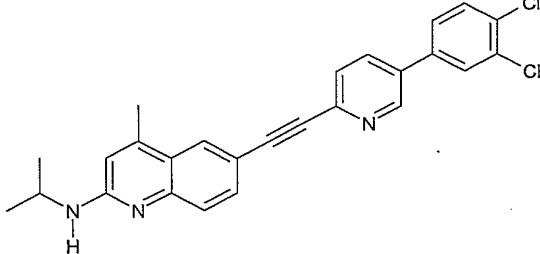
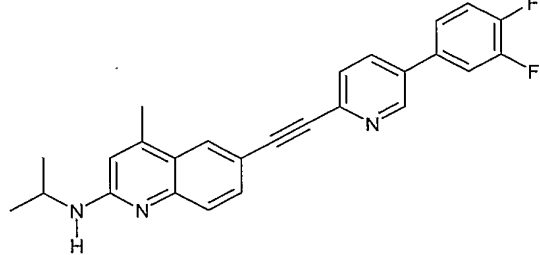
- 66 -

| | | | | |
|------|---|----|-------------------------------|-----------------|
| 1.19 |  | 12 | 454/456 [M+H] ⁺ | 6.7 min (C) |
| 1.20 |  | 35 | 474/476 [M+H] ⁺ | 6.9 min (C) |
| 1.21 |  | 16 | 475/477 [M+H] ⁺ | 6.3 min (C) |
| 1.22 |  | | | |
| 1.23 |  | 9 | 424/426 [M+H] ⁺ | 6.11 min (C) |

- 67 -

| | | | | |
|------|---|---|-------------------------------|----------------|
| 1.24 |  | | | |
| 1.25 |  | | | |
| 1.26 |  | | | |
| 1.27 |  | | | |
| 1.28 |  | 3 | 444/446 [M+H] ⁺ | 5.4 min (C) |

| | | | | |
|------|--|--|--|--|
| 1.29 |  <chem>CCN(C)CCOc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccn(c3)-c4ccc(Cl)cc4</chem> | | | |
| 1.30 |  <chem>CCN(C)CC1CC1c2nc3ccc(cc3n2)C#Cc4ccn(c4)-c5ccc(Cl)cc5</chem> | | | |
| 1.31 |  <chem>CCN(C)C1CC1c2nc3ccc(cc3n2)C#Cc4ccn(c4)-c5ccc(Cl)cc5</chem> | | | |
| 1.32 |  <chem>CC(C)Nc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccn(c3)-c4ccc(F)cc4</chem> | | | |
| 1.33 |  <chem>CC(C)Nc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccn(c3)-c4ccc(Br)cc4</chem> | | | |

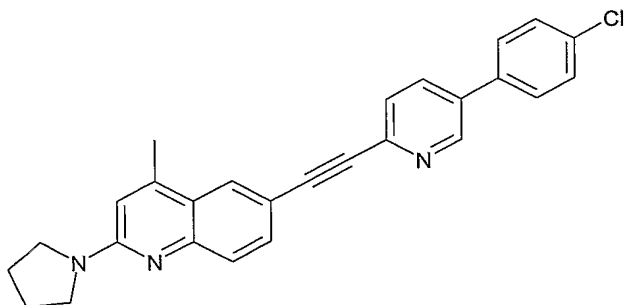
| | | | | |
|------|--|--|--|--|
| 1.34 |  <chem>CC(C)Nc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccncc3c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem> | | | |
| 1.35 |  <chem>CC(C)Nc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccncc3c4ccc(C)cc4</chem> | | | |
| 1.36 |  <chem>CC(C)Nc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccncc3c4ccc(OC)cc4</chem> | | | |
| 1.37 |  <chem>CC(C)Nc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccncc3c4cc(Cl)cc(Cl)c4</chem> | | | |
| 1.38 |  <chem>CC(C)Nc1nc2ccc(cc2n1)C#Cc3ccncc3c4cc(F)cc(F)c4</chem> | | | |

- 70 -

| | | | | |
|------|--|--|--|--|
| 1.39 | | | | |
| 1.40 | | | | |

Beispiel 1.41

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-chinolin



5

Zu einer Lösung von 90 mg (0.231 mmol) 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin in 5 mL 1,4-Dioxan werden 77 μ L (0.925 mmol) Pyrrolidin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in DMF auf und reinigt via HPLC-MS. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, eingengt und gefriergetrocknet. Das Produkt wird in DCM gelöst, eingengt, der Rückstand mit wenig EtOAc verrieben, filtriert, mit wenig EtOAc nachgewaschen und bei 50°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

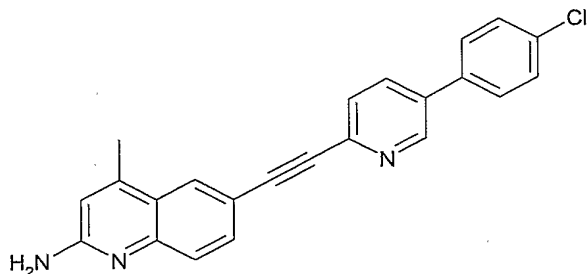
Ausbeute: 39 mg (39% d. Theorie)

 $C_{27}H_{22}ClN_3$ (M= 423.936)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426 (Cl)

HPLC-MS: 5.8 min (Methode A)

Beispiel 1.42

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-chinolin



Eine Mischung von 200 mg (0.514 mmol) 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin, 607 mg (10.28 mmol) Acetamid und 355 mg (2.57 mmol) K_2CO_3 werden 7 h bei 200°C in der Schmelze erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit halbgesättigter $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand in DMF gelöst, filtriert und via HPLC-MS gereinigt.

Ausbeute: 4 mg (2% d. Theorie)

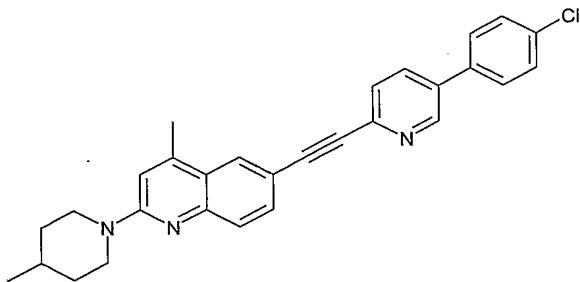
$C_{23}H_{16}ClN_3$ (M= 369.846)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 370/372 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 370/372 (Cl)

HPLC-MS: 5.5 min (Methode A)

Beispiel 1.43

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-chinolin



1.43a 6-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin

Zu 2.7 g (11.34 mmol) 6-Brom-4-methyl-1H-chinolin-2-on (Beispiel 1b) werden 25 mL Phosphoroxychlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird portionenweise in 250 mL 10% NH_3 -Lösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 2.7 g (93% d. Theorie)

$C_{10}H_7BrClN$ (M= 256.526)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258/260 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258/260 (BrCl)

R_f -Wert: 0.95 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

1.43b 6-Brom-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-chinolin

Zu einer Lösung von 0.51 g (2.0 mmol) 6-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin in 15 mL 1,4-Dioxan werden 0.24 mL (2.0 mmol) 4-Methylpiperidin und 0.28 mL (2.0 mmol) Triethylamin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingeeengt, der Rückstand mit Acetonitril und MTBE versetzt, von unlöslichen Bestandteilen filtriert und das Filtrat erneut eingeeengt.

Ausbeute: 0.69 g (100% d. Theorie)

$C_{16}H_{19}BrN_2$ (M= 319.240)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 319/321 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 319/321 (Br)

HPLC-MS: 4.7 min (Methode B)

1.43c 6-Iod-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-chinolin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 0.69 g (2.0 mmol) 6-Brom-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-chinolin in 2 mL 1,4-Dioxan 39 mg (0.2 mmol) CuI, 0.6 g (4.0 mmol) NaI und 43 µL N,N'-Dimethylethylendiamin gegeben und das Reaktionsgemisch 14 h bei 110°C geschüttelt. Nach Abkühlen wird mit 60 mL EtOAc versetzt, die organische Phase zweimal mit 20 mL 5% NH₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.65 g (88% d. Theorie)

$C_{16}H_{19}IN_2$ (M= 366.240)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 367 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 367

HPLC-MS: 7.0 min (Methode A)

1.43d 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-chinolin

Eine Lösung von 293 mg (0.8 mmol) 6-Iod-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-chinolin, 184 mg (0.8 mmol, 93% Reinheit) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 158 µL (1.6 mmol) Piperidin in 4 mL 1,4-Dioxan wird dreimal evakuiert und mit Argon begast. Nach Zugabe von 3 mg (0.016 mmol) CuI und 13 mg (0.016 mmol) PdCl₂(dppf)-DCM-Komplex wird das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 10 mL EtOAc, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit wenig EtOAc und MeOH nach und trocknet an der Luft.

Ausbeute: 240 mg (66% d. Theorie)

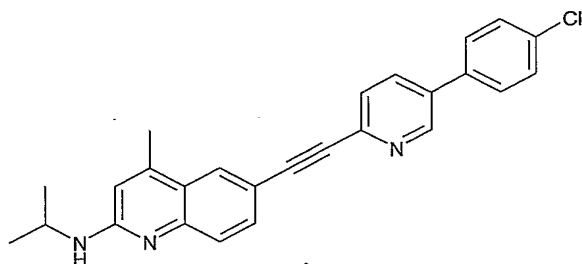
$C_{29}H_{26}ClN_3$ (M= 451.990)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 452/454 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 452/454 (Cl)

HPLC-MS: 6.1 min (Methode B)

Beispiel 1.44

{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin-2-yl}-isopropyl-amin



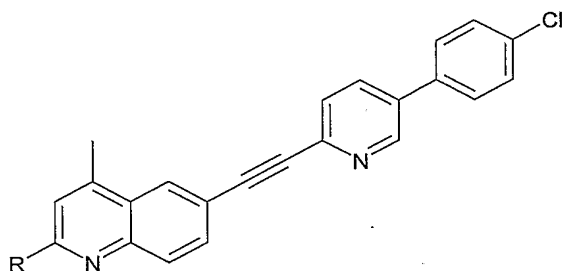
Hergestellt analog in einer zu Beispiel 1.43 b (mit 0.3 g 6-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin; 61% Ausbeute), 1.43c (mit 0.2 g (6-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-isopropyl-amin; 60% Ausbeute) und 1.43d (mit 0.16 g (6-Iod-4-methyl-chinolin-2-yl)-isopropyl-amin; 8% Ausbeute) analogen Sequenz.

$C_{26}H_{22}ClN_3$ (M= 411.926)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 412/414 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 412/414 (Cl)

10 HPLC-MS: 5.6 min (Methode B)

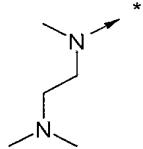
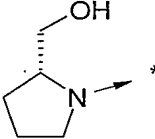
Analog Beispiel 1k werden folgende Beispiele ausgehend von 90 mg 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin (Beispiel 1h) und den entsprechenden Aminen hergestellt:



15

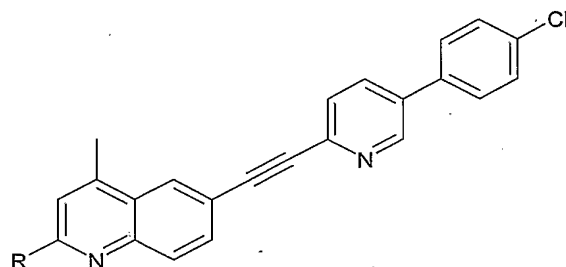
| Beispiel | R | Ausbeute (%) | Summenformel | Massen-spektrum | Retentionszeit HPLC in min (Methode) |
|----------|---|--------------|----------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| 1.45 | | 11 | $C_{26}H_{22}ClN_3O$ | 428/430 [M+H] ⁺ | 5.5 (C) |
| 1.46 | | 9 | $C_{28}H_{24}ClN_3O$ | 454/456 [M+H] ⁺ | 5.7 (C) |

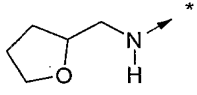
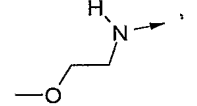
- 74 -

| | | | | | |
|------|---|----|----------------------|-------------------------------|---------|
| 1.47 |  | 13 | $C_{28}H_{27}ClN_4$ | 455/457 [M+H] ⁺ | 4.5 (C) |
| 1.48 |  | 36 | $C_{28}H_{24}ClN_3O$ | 454/456 [M+H] ⁺ | 5.1 (B) |

Folgende Produkte werden aus 100 mg 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-quinolin (Beispiel 1h) und den entsprechenden Aminen durch Erhitzen in NMP in der

5 Mikrowelle (60 min 300 W, 190°C) hergestellt:

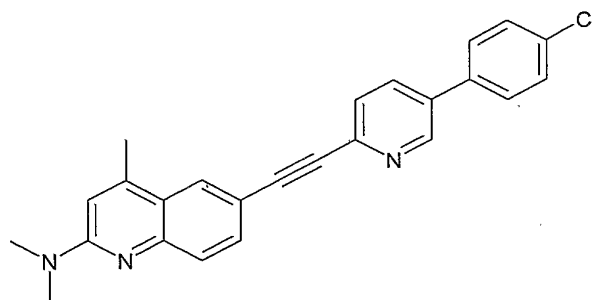


| Beispiel | R | Ausbeute (%) | Summenformel | Massen-spektrum | Retentionszeit HPLC in min (Methode) |
|----------|---|--------------|----------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| 1.49 |  | 17 | $C_{28}H_{24}ClN_3O$ | 454/456 [M+H] ⁺ | 5.9 (C) |
| 1.50 |  | 9 | $C_{26}H_{22}ClN_3O$ | 428/430 [M+H] ⁺ | 7.8 (C) |

Beispiel 1.51

10 {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-quinolin-2-yl}-dimethyl-amin

- 75 -



Nebenprodukt bei der Herstellung von Beispiel 1.13.

Ausbeute: 61 mg (50 % d. Theorie bezogen auf 2-Chlor-6-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin)

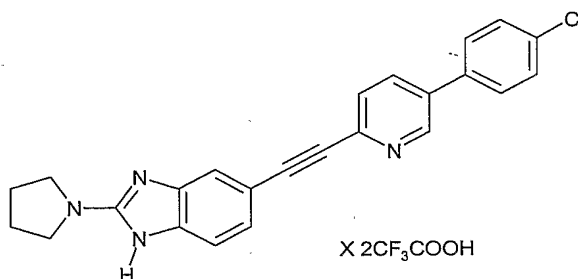
$C_{25}H_{20}ClN_3$ (M= 397.899)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 398/400 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 398/400 (Cl)

HPLC-MS: 5.6 min (Methode C).

10 Beispiel 2.1

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazol-ditrifluoracetat



2.1a 5-Brom-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

15 Zu einer Lösung von 4,5 g (24,05 mmol) 4-Brom-benzol-1,2-diamin in 95 ml DMF werden 4.29 g (26.46 mmol) Carbonyldiimidazol (CDI) gegeben und die Reaktionsmischung 5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird dreimal mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C getrocknet.

20 Ausbeute: 4.6 g (90 % d. Theorie)

$C_7H_5BrN_2O$ (M= 213.03)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 213/215 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 213/215

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, DCM/MeOH 10:1).

25 2.1b 2,5-Dibrom-1H-benzimidazol

- 76 -

Zu einer Schmelze aus 30.27 g (105,6 mmol) Phosphoroxobromid werden bei 60°C 4.5 g (21.12 mmol) 5-Brom-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on portionenweise zugesetzt und die Reaktionsmischung 5 Stunden bei 110°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit
5 DIPE/Aceton (4:1) gerührt und der Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wird im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 3.4 g (58 % d. Theorie)

$C_7H_4Br_2N_2$ (M= 275.92)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 275/277/279 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 275/277/279

10 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH 10:1).

2.1c 5-Brom-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazol

Eine Suspension von 1 g (3.6 mmol) 2,5-Dibrom-1H-benzimidazol und 0.85 ml (10.18 mmol) Pyrrolidin in 45 ml Acetonitril wird 2 h bei 150°C in der Mikrowelle erhitzt. Die
15 Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit DIPE gerührt und der Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 0.43 g (45 % d. Theorie)

$C_{11}H_{12}BrN_3$ (M= 266.13)

20 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 264/266 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 264/266

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, DCM/MeOH 10:1).

2.1d 5-Iod-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazol

0.48 g (1.8 mmol) 5-Brom-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazol und 34 mg (0.18 mmol) CuI werden in einem Rundkolben vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird mit Argon gespült. Anschließend werden unter Argon 0.54 g (3.6 mmol) NaI, 32 mg (0.36 mmol) Dimethyldiamin und 3 mL 1,4-Dioxan zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei 110°C gerührt. Im Anschluss wird die abgekühlte Reaktionsmischung mit konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, mit Wasser verdünnt und der entstandene Niederschlag abfiltriert.

30 Der Feststoff wird mit Methanol gerührt und nochmals filtriert.

Ausbeute: 0.3 g (53 % d. Theorie)

$C_{11}H_{12}IN_3$ (M= 313.13)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 314 gef.: Molpeak (M)⁺: 314

35 2.1.e 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazol-ditrifluoroacetat

- 77 -

0.2 g (0.64 mmol) 5-Iod-2-pyrrolidin-1-yl-1*H*-benzimidazol, 0.62 g (1.92 mmol) Cäsiumcarbonat, 0.036 g (0,03 mmol) Tetrakistriphenylphosphinpalladium und 0.012 g (0.06 mmol) CuI werden in 20 ml absolutem THF suspendiert und die Reaktionsmischung entgast und mit Argon belüftet. Anschließend werden 0.273 g (1.28 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin unter Argon bei RT zugesetzt und die Reaktionsmischung 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird in eine 2 N NH₃-Lösung gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Anschließend wird der Feststoff in DMF/Trifluoressigsäure gelöst und mittels HPLC (Solvens: Acetonitril/Wasser/0.5% Trifluoressigsäure) gereinigt.

10 Ausbeute: 40 mg (10 % d. Theorie)

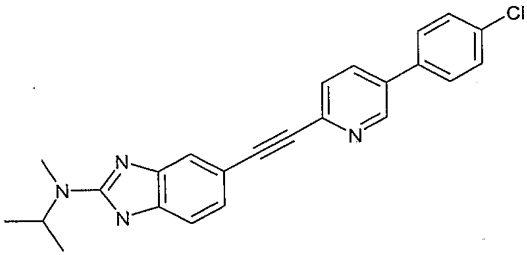
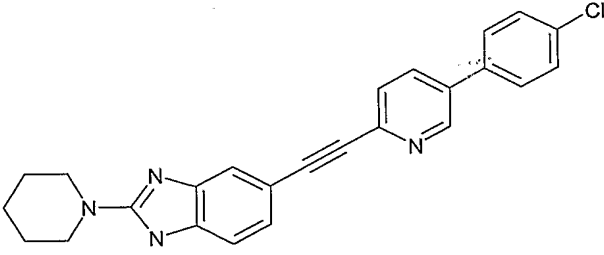
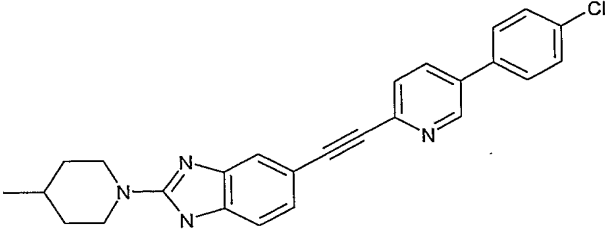
$C_{24}H_{19}ClN_4 \cdot 2 C_2HF_3O_2$ (M= 626.93)

Schmelzpunkt: 179-180°C

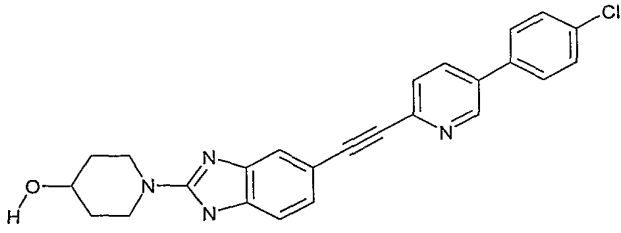
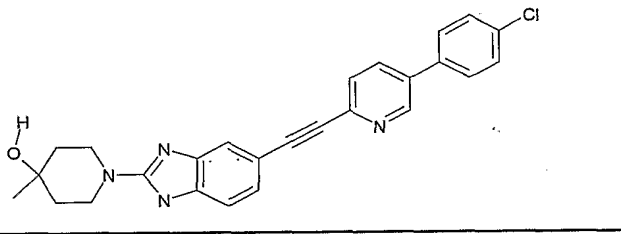
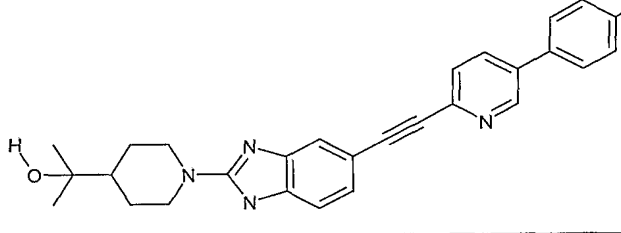
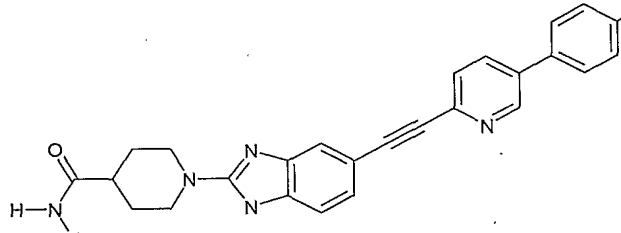
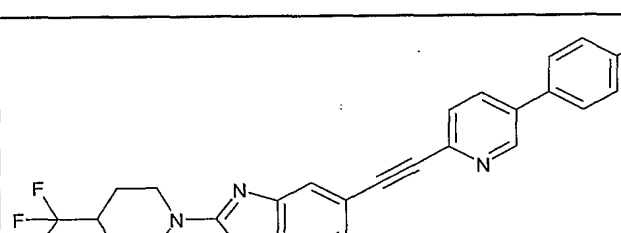
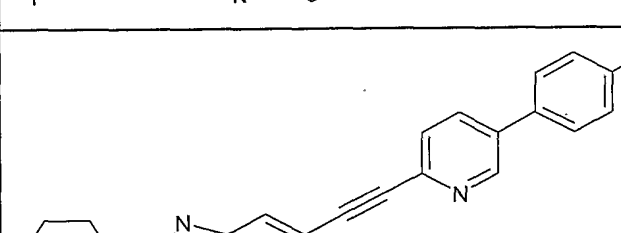
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 399/401

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 399/401

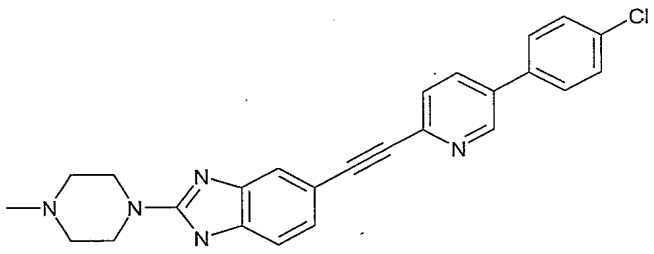
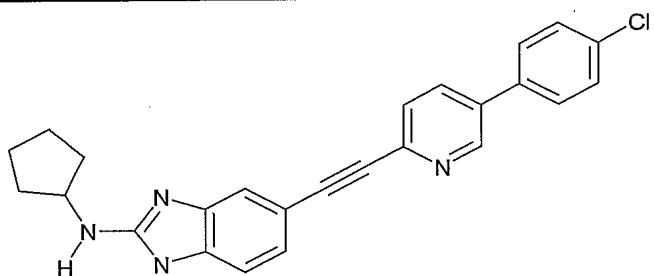
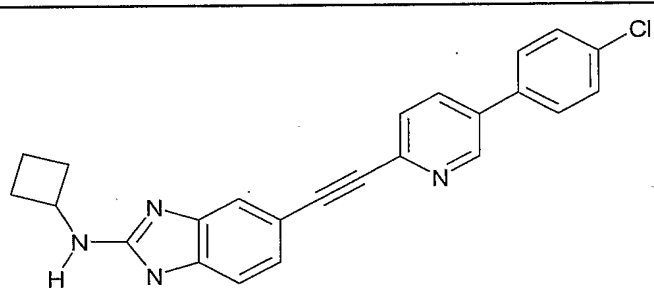
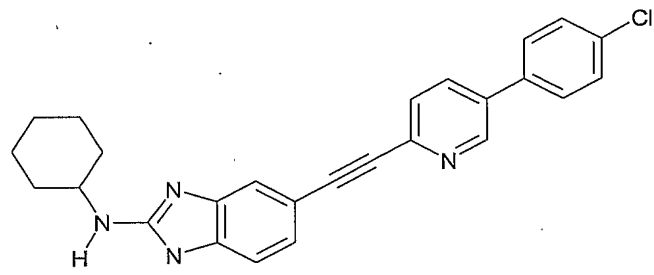
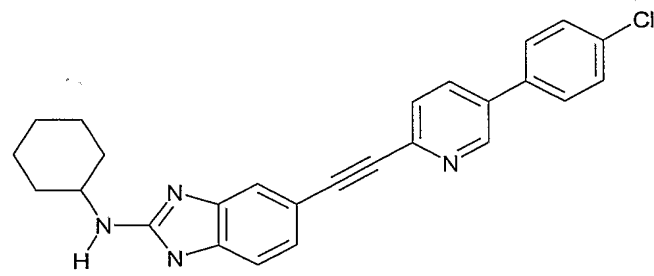
15 Analog Beispiel 2.1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

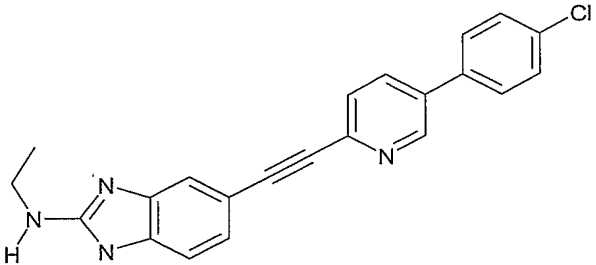
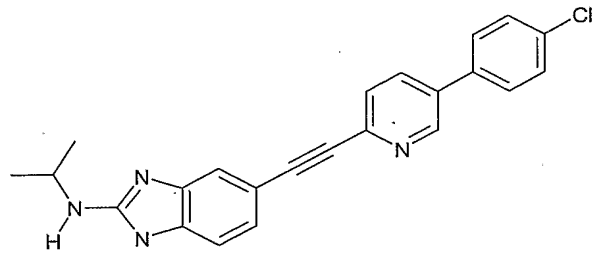
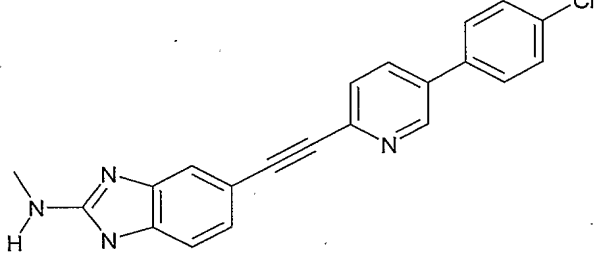
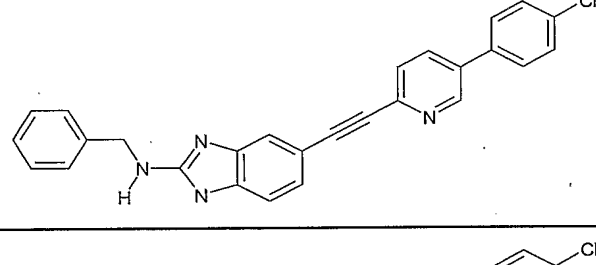
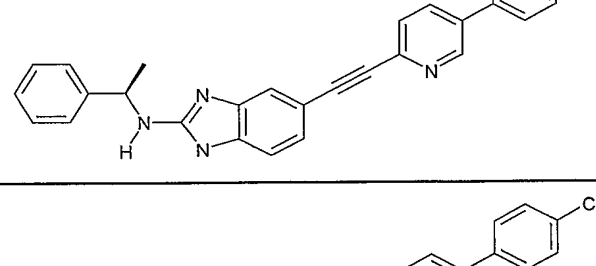
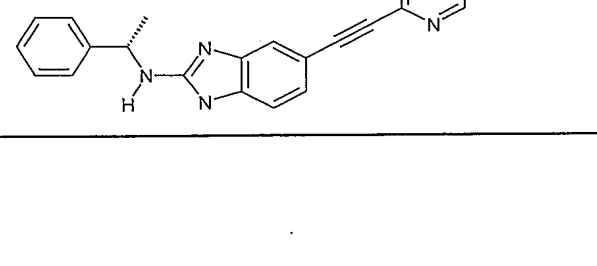
| Bei- spiel | Struktur | Aus- beute in % | Massen- spektrum | Retentions- zeit HPLC (Methode) |
|---------------|---|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| 2.2 |  | 9 | 401/403 [M+H] ⁺ | 3.1 (C) |
| 2.3 |  | | | |
| 2.4 |  | | | |

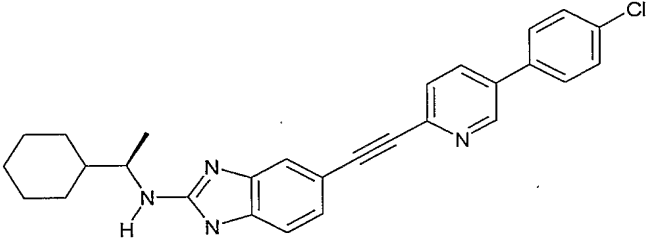
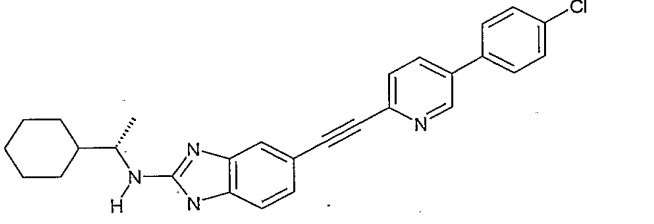
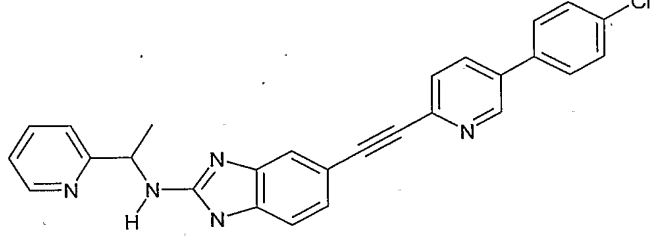
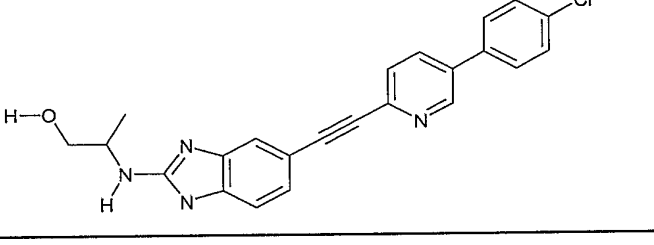
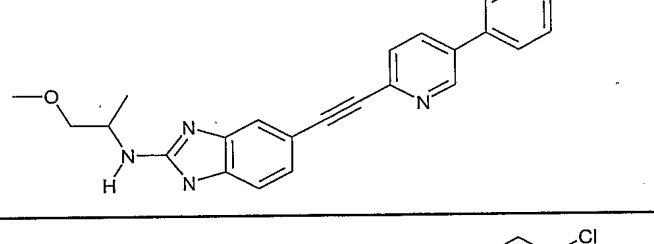
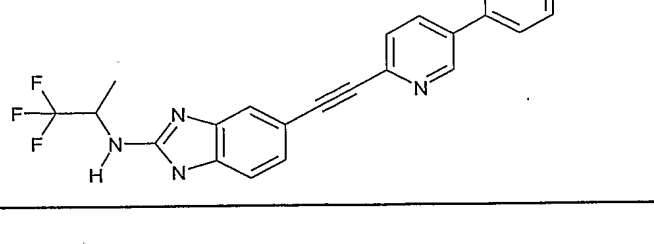
- 78 -

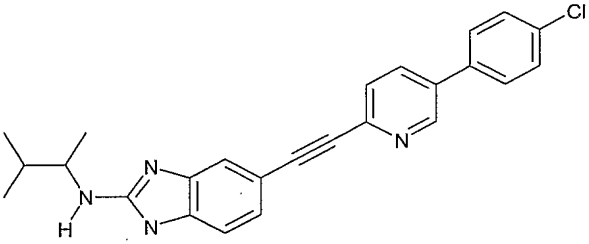
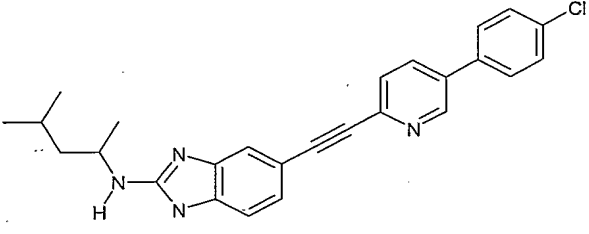
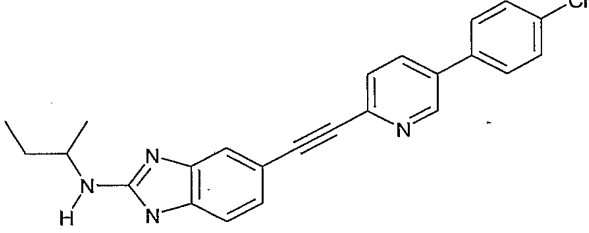
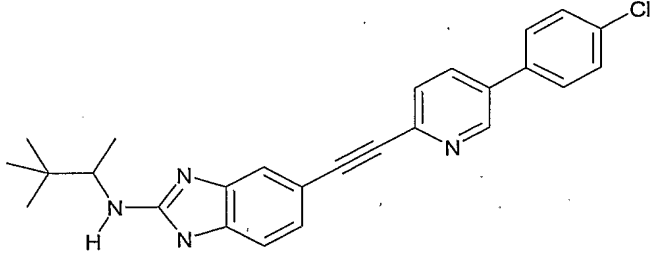
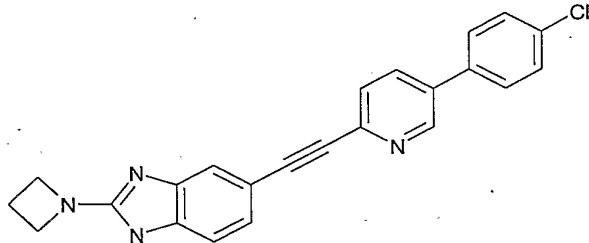
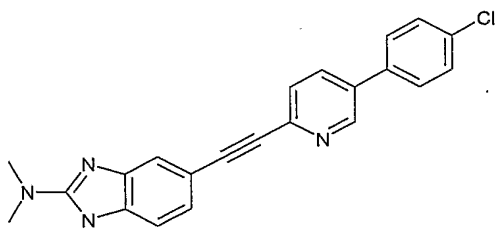
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.5 |  | | | |
| 2.6 |  | | | |
| 2.7 |  | | | |
| 2.8 |  | | | |
| 2.9 |  | | | |
| 2.10 |  | | | |

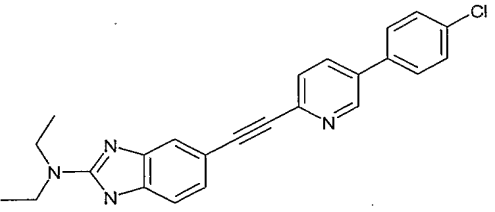
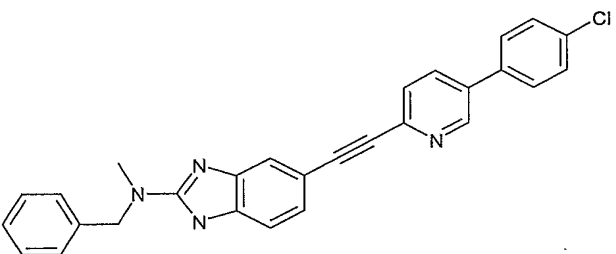
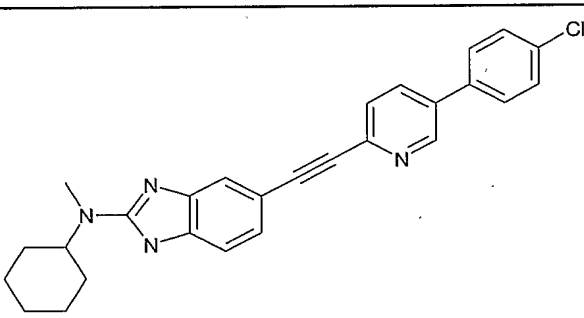
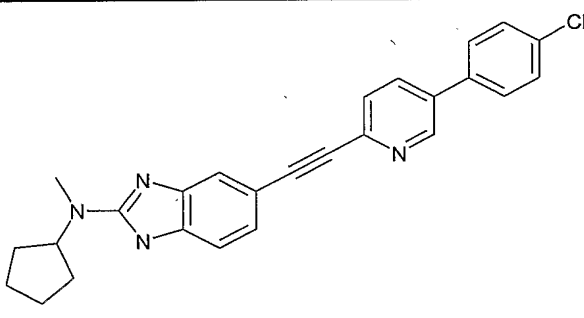
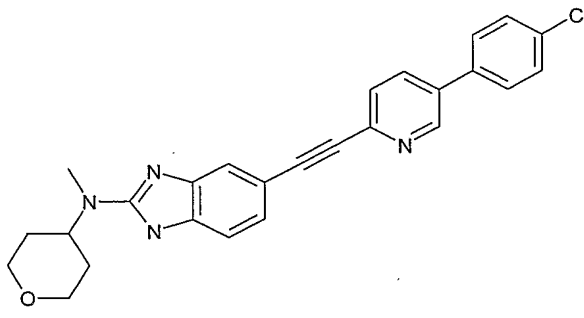
- 79 -

| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.11 |  | | | |
| 2.12 |  | | | |
| 2.13 |  | | | |
| 2.14 |  | | | |
| 2.15 |  | | | |

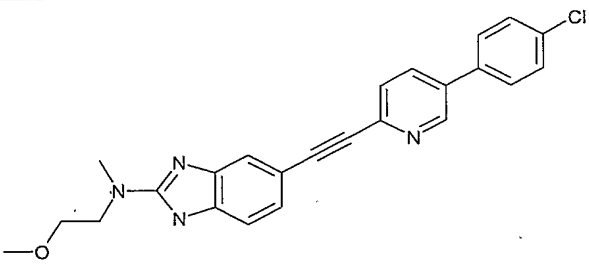
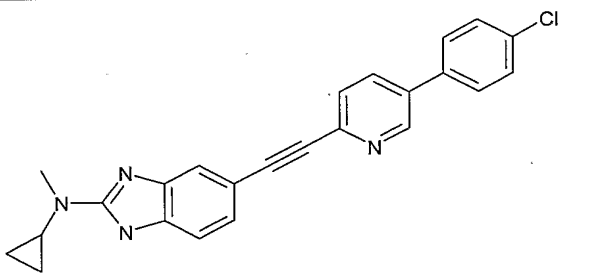
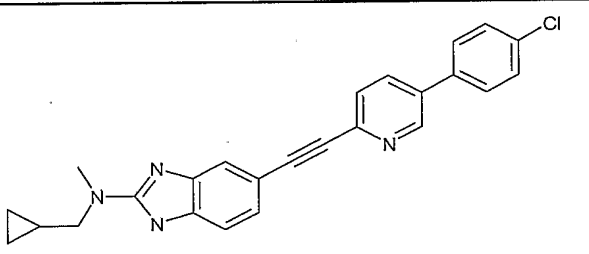
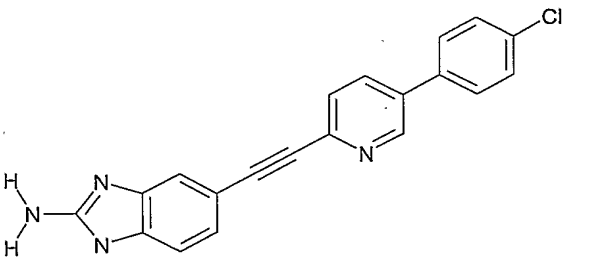
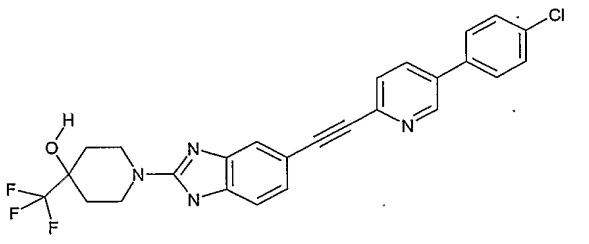
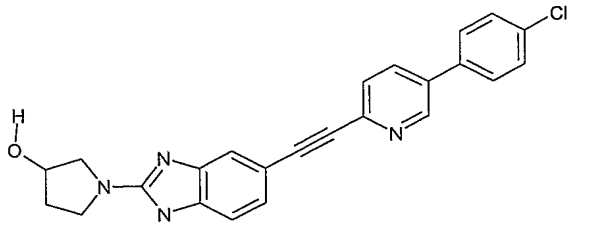
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.16 |  <chem>CCN1C=NC2=CC=CC=C2N1C#CC3=CC=CC=C3N=C4C=CC(=CC=C4)Cl</chem> | | | |
| 2.17 |  <chem>CC(C)N1C=NC2=CC=CC=C2N1C#CC3=CC=CC=C3N=C4C=CC(=CC=C4)Cl</chem> | | | |
| 2.18 |  <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C#CC3=CC=CC=C3N=C4C=CC(=CC=C4)Cl</chem> | | | |
| 2.19 |  <chem>c1ccccc1CN1C=NC2=CC=CC=C2N1C#CC3=CC=CC=C3N=C4C=CC(=CC=C4)Cl</chem> | | | |
| 2.20 |  <chem>C[C@H](c1ccccc1)N1C=NC2=CC=CC=C2N1C#CC3=CC=CC=C3N=C4C=CC(=CC=C4)Cl</chem> | | | |
| 2.21 |  <chem>C[C@@H](c1ccccc1)N1C=NC2=CC=CC=C2N1C#CC3=CC=CC=C3N=C4C=CC(=CC=C4)Cl</chem> | | | |

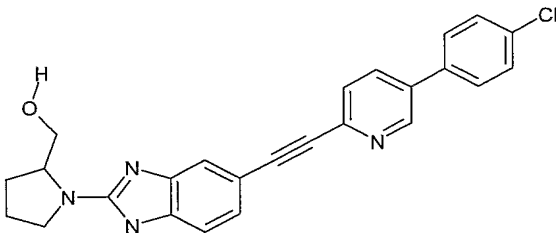
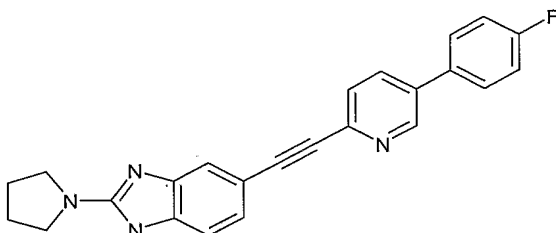
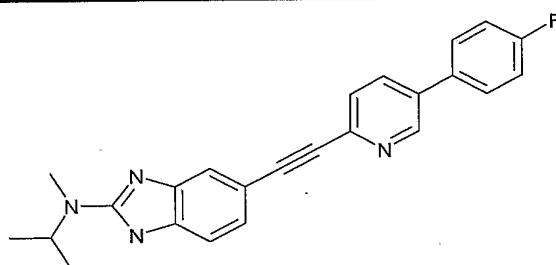
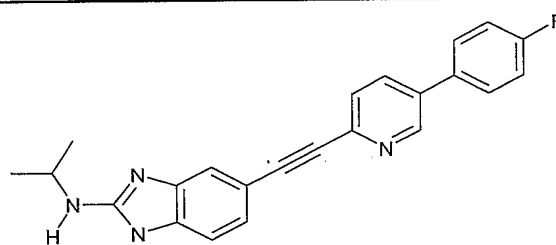
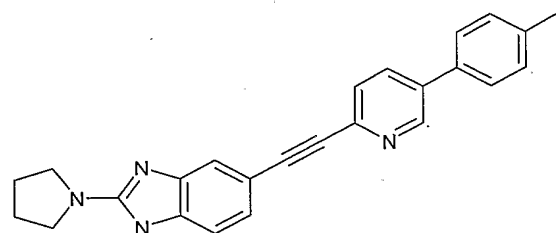
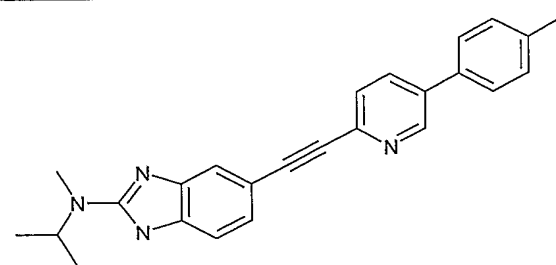
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.22 |  | | | |
| 2.23 |  | | | |
| 2.24 |  | | | |
| 2.25 |  | | | |
| 2.26 |  | | | |
| 2.27 |  | | | |

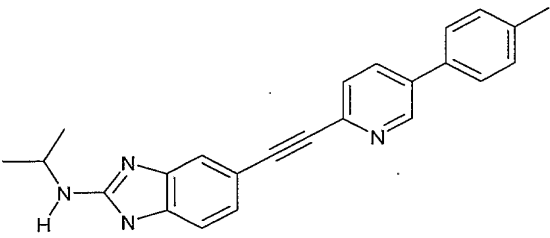
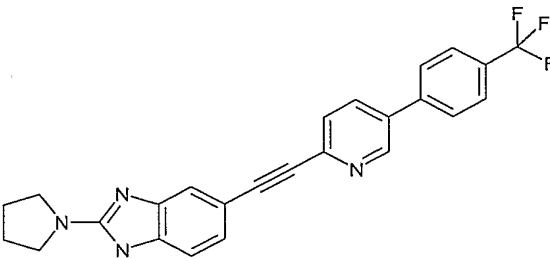
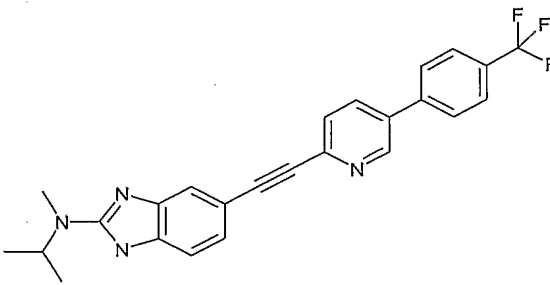
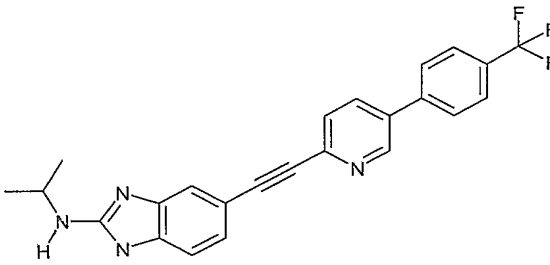
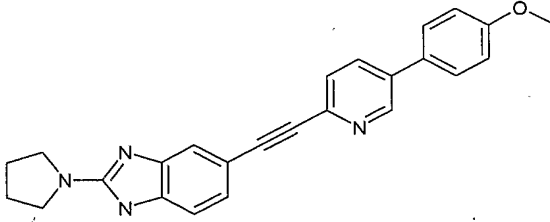
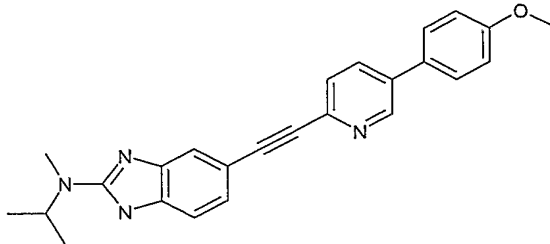
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.28 |  | | | |
| 2.29 |  | | | |
| 2.30 |  | | | |
| 2.31 |  | | | |
| 2.32 |  | | | |
| 2.33 |  | | | |

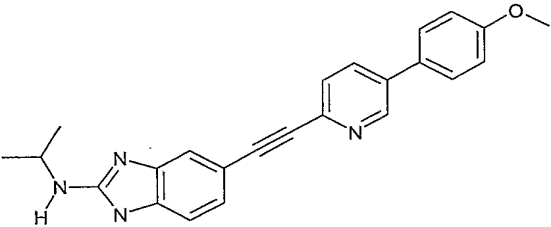
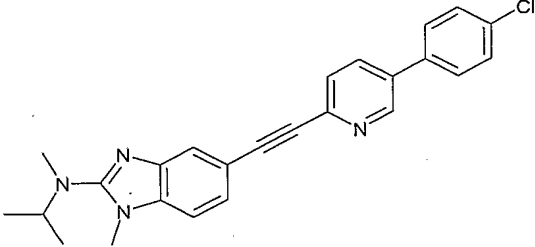
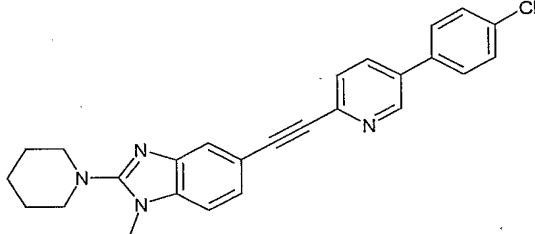
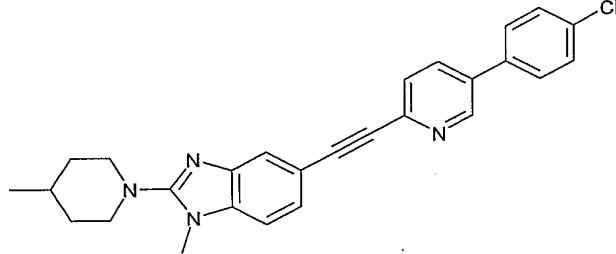
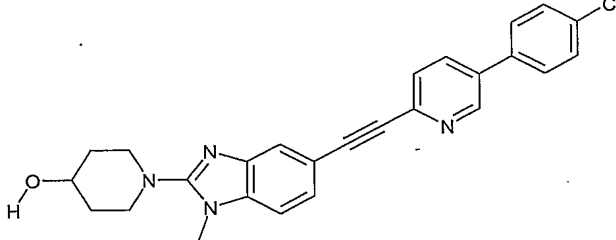
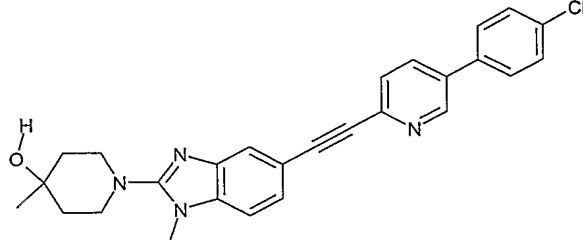
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.34 |  | | | |
| 2.35 |  | | | |
| 2.36 |  | | | |
| 2.37 |  | | | |
| 2.38 |  | | | |

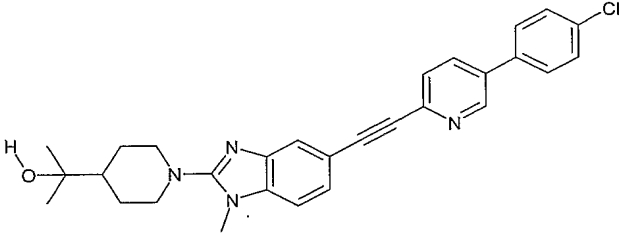
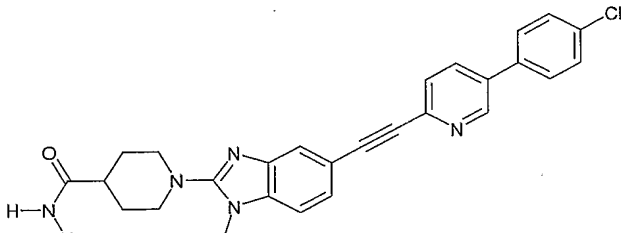
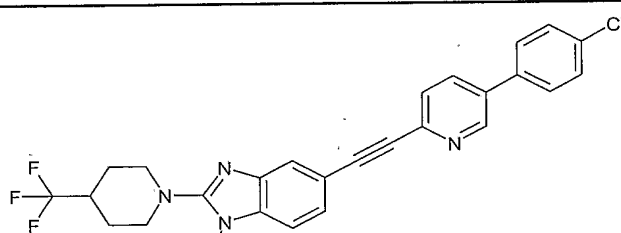
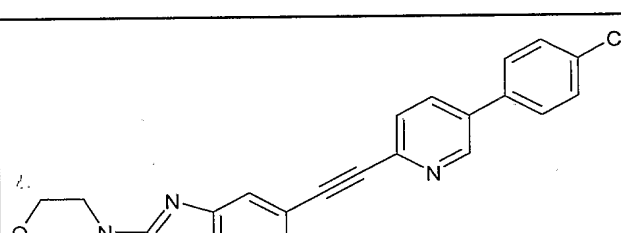
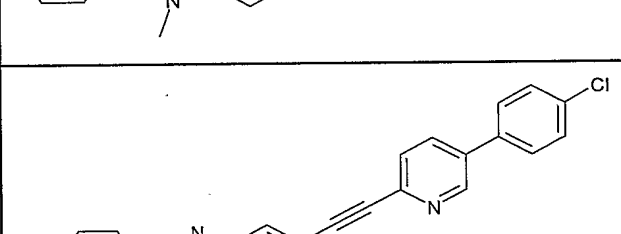
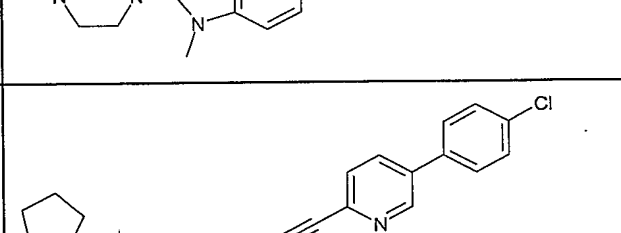
- 84 -

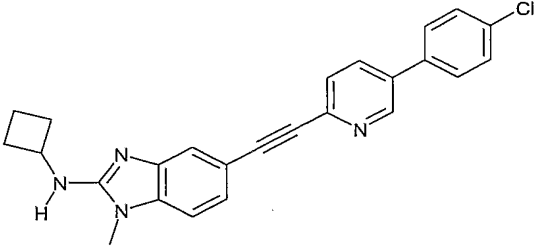
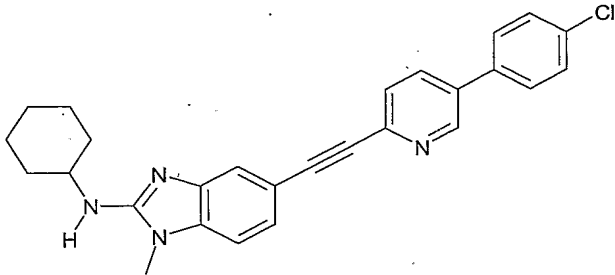
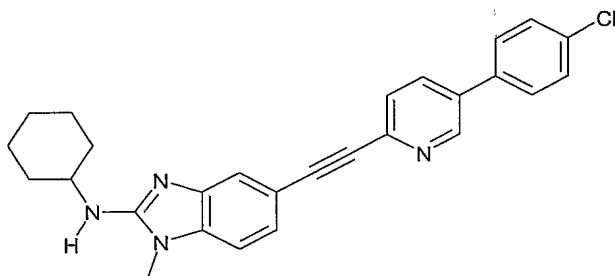
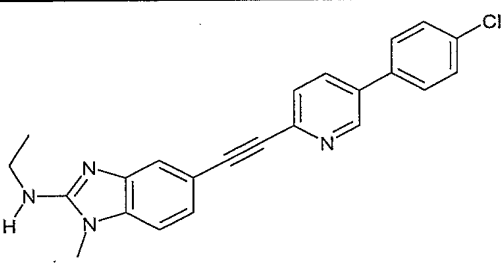
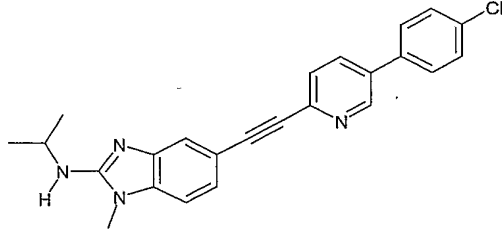
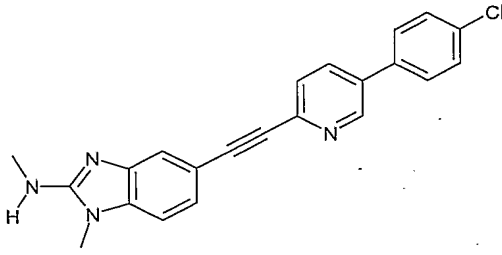
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.39 |  | | | |
| 2.40 |  | | | |
| 2.41 |  | | | |
| 2.42 |  | | | |
| 2.43 |  | | | |
| 2.44 |  | | | |

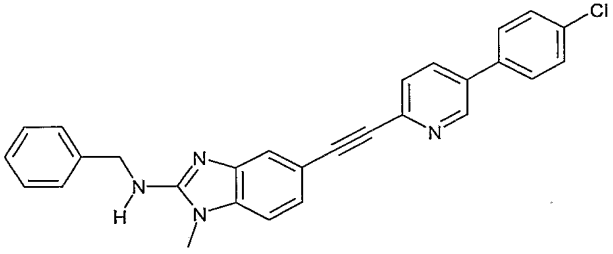
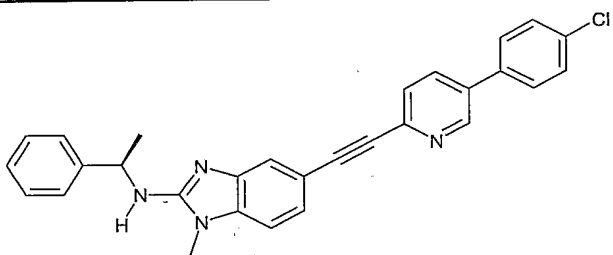
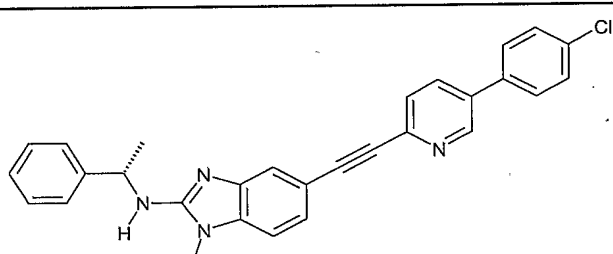
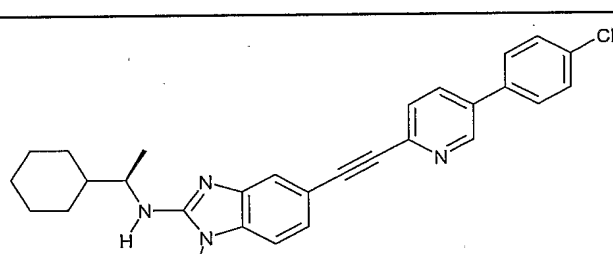
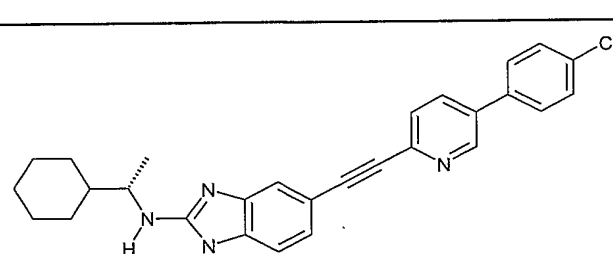
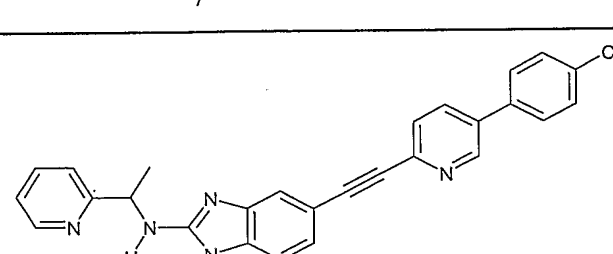
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.45 |  | | | |
| 2.46 |  | | | |
| 2.47 |  | | | |
| 2.48 |  | | | |
| 2.49 |  | | | |
| 2.50 |  | | | |

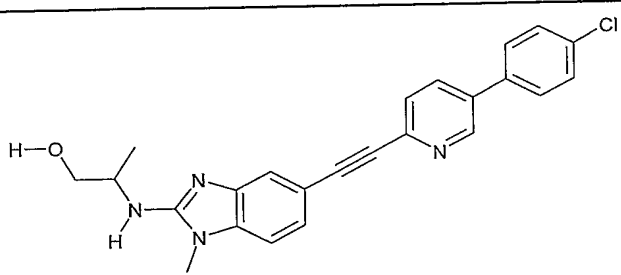
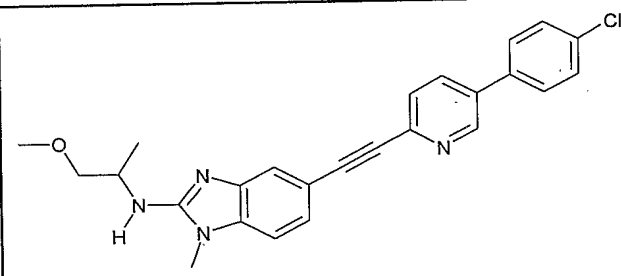
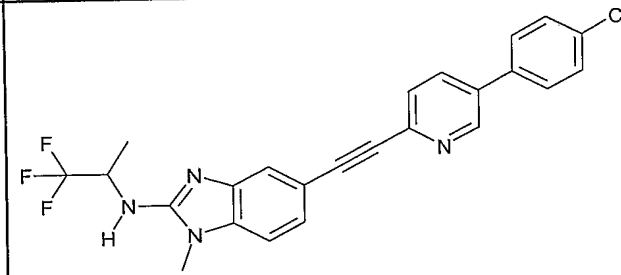
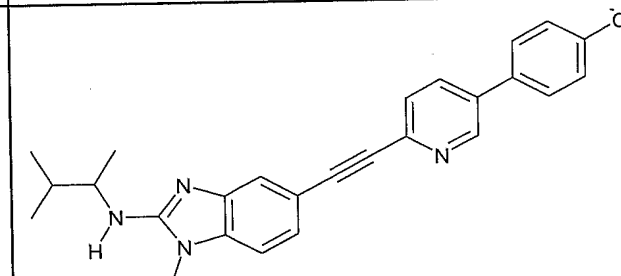
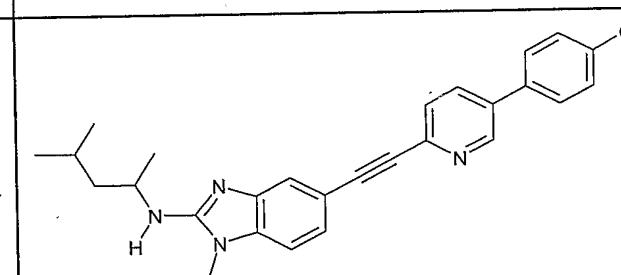
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.51 |  | | | |
| 2.52 |  | | | |
| 2.53 |  | | | |
| 2.54 |  | | | |
| 2.55 |  | | | |
| 2.56 |  | | | |

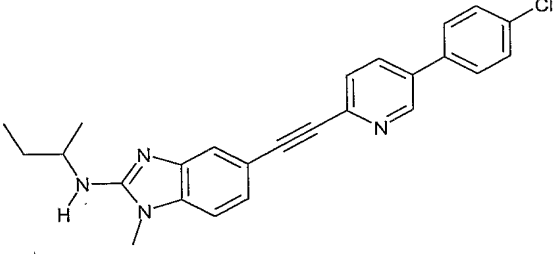
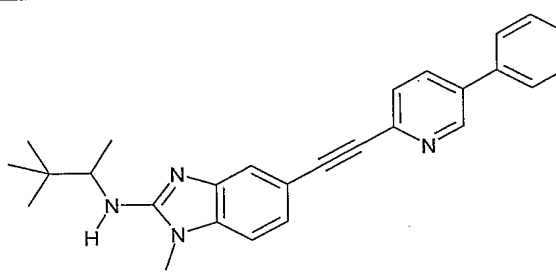
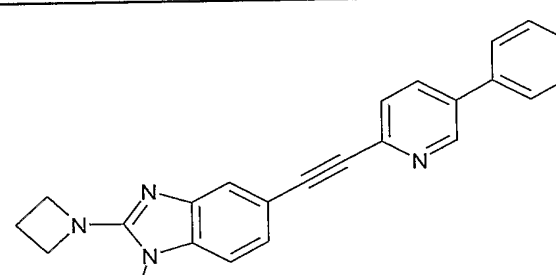
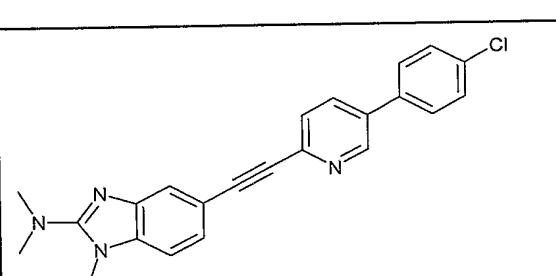
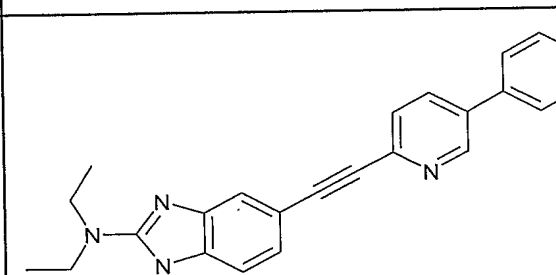
| | | | | |
|------|---|----|-------------------------------|---|
| 2.57 |  | | | |
| 2.58 |  | 85 | 415/417 [M+H] ⁺ | 0.21 (R _f Kieselgel, EtOAc/PE 1:1) |
| 2.59 |  | | | |
| 2.60 |  | | | |
| 2.61 |  | | | |
| 2.62 |  | | | |

| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.63 |  | | | |
| 2.64 |  | | | |
| 2.65 |  | | | |
| 2.66 |  | | | |
| 2.67 |  | | | |
| 2.68 |  | | | |

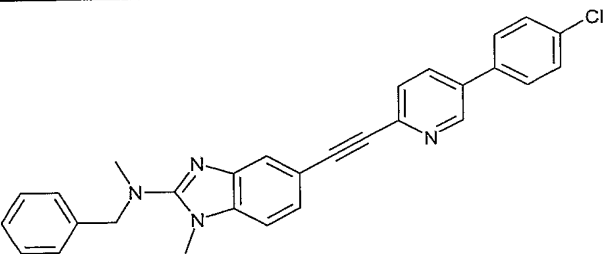
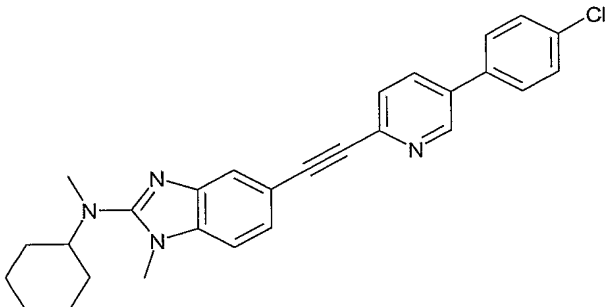
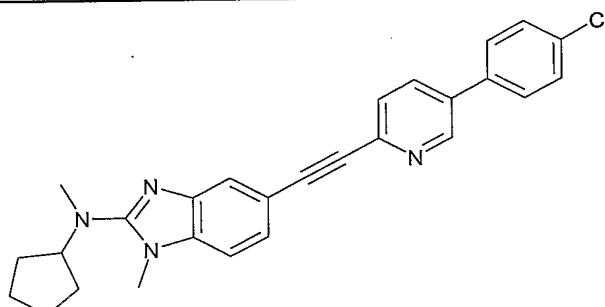
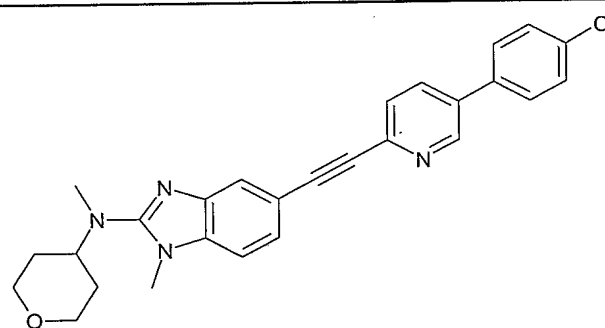
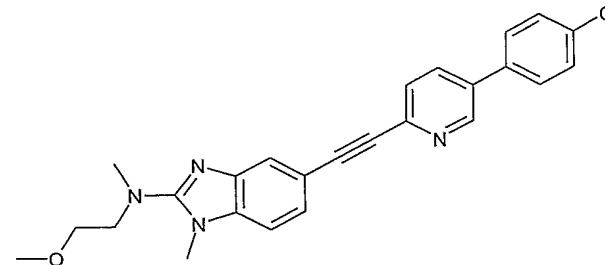
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.69 |  | | | |
| 2.70 |  | | | |
| 2.71 |  | | | |
| 2.72 |  | | | |
| 2.73 |  | | | |
| 2.74 |  | | | |

| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.75 |  | | | |
| 2.76 |  | | | |
| 2.77 |  | | | |
| 2.78 |  | | | |
| 2.79 |  | | | |
| 2.80 |  | | | |

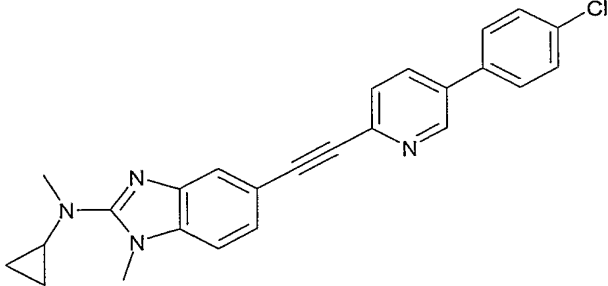
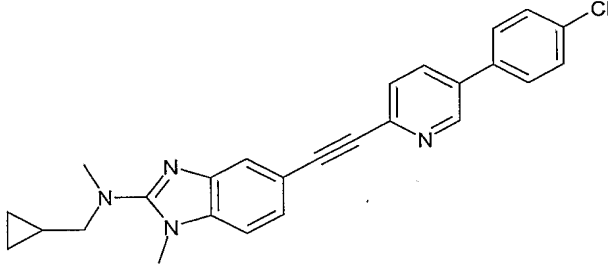
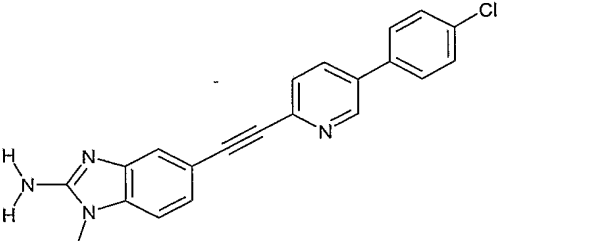
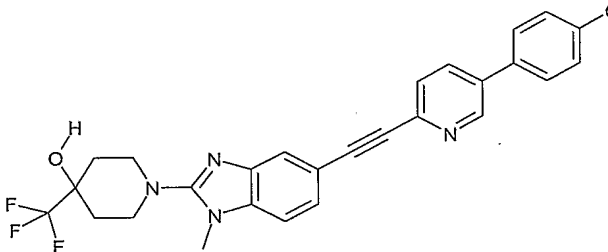
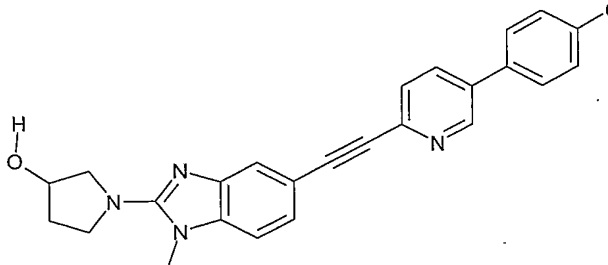
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.81 |  | | | |
| 2.82 |  | | | |
| 2.83 |  | | | |
| 2.84 |  | | | |
| 2.85 |  | | | |

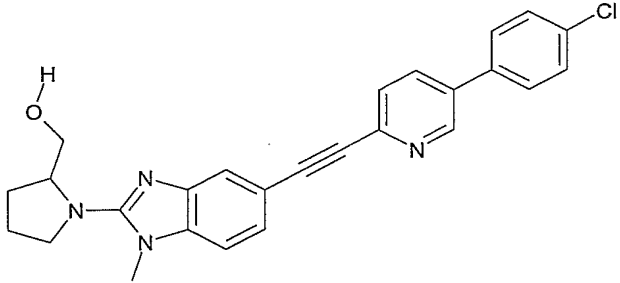
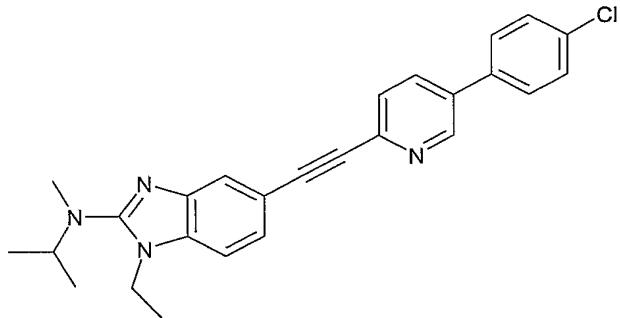
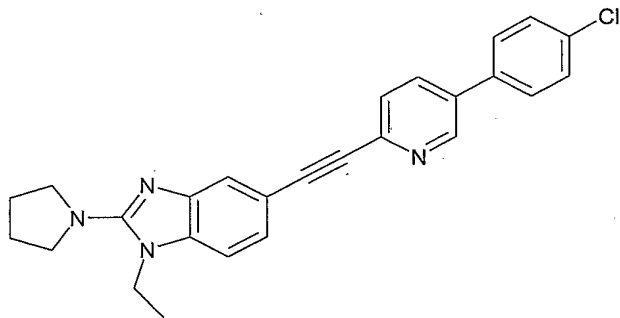
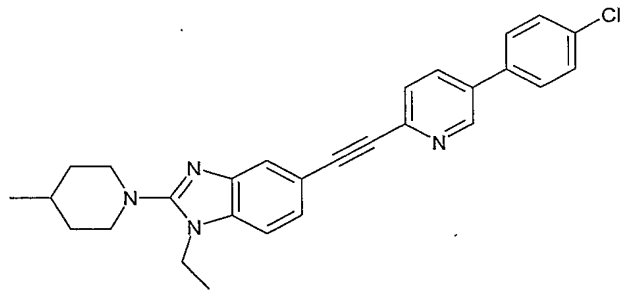
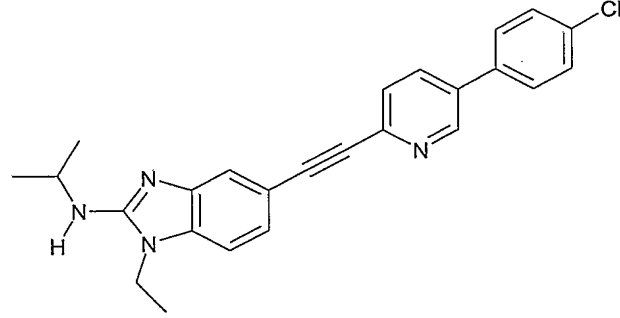
| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.86 |  | | | |
| 2.87 |  | | | |
| 2.88 |  | | | |
| 2.89 |  | | | |
| 2.90 |  | | | |

- 93 -

| | | | | |
|------|---|--|--|--|
| 2.91 |  | | | |
| 2.92 |  | | | |
| 2.93 |  | | | |
| 2.94 |  | | | |
| 2.95 |  | | | |

- 94 -

| | | | | |
|-------|---|--|--|--|
| 2.96 |  | | | |
| 2.97 |  | | | |
| 2.98 |  | | | |
| 2.99 |  | | | |
| 2.100 |  | | | |

| | | | | |
|-------|---|--|--|--|
| 2.101 |  | | | |
| 2.102 |  | | | |
| 2.103 |  | | | |
| 2.104 |  | | | |
| 2.105 |  | | | |

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

- 97 -

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ^{125}I -MCH um die Rezeptorbindung mit einem

5 IC₅₀ Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca^{2+} Mobilisierungstest

10

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)

Spezies: Human

Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen

Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10^{-6}M)

15

2. Messung: pKB Wert

| | | |
|-------------|--|--------------------|
| Reagentien: | HBSS (10x) | (GIBCO) |
| | HEPES Puffer (1M) | (GIBCO) |
| | Pluronic F-127 | (Molecular Probes) |
| | Fluo-4 | (Molecular Probes) |
| | Probenecid | (Sigma) |
| | MCH | (Bachem) |
| | Rinderserum-Albumin (Protease frei) | (Serva) |
| | DMSO | (Serva) |
| | Ham's F12 | (BioWhittaker) |
| | FCS | (BioWhittaker) |
| | L-Glutamine | (GIBCO) |
| | Hygromycin B | (GIBCO) |
| | PENStrep | (BioWhittaker) |
| | Zeocin | (Invitrogen) |

20

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 µg/mL Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem

- 98 -

obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO₂ und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionswellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.

2. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC₅₀-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$pKB = \log(EC_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH}) / EC_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c(\text{Testsubstanz})$$

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10⁻¹⁰ bis 10⁻⁶ M, insbesondere von 10⁻¹⁰ bis 10⁻⁷ M, erhalten.

Folgende IC₅₀ Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

- 99 -

| Verbindung gemäß Beispiel- Nr. | Substanzname | IC50-Wert |
|--------------------------------------|--|-----------|
| 1.44 | {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin-2-yl}-isopropyl-amin | 6.8 nM |
| 1.43 | 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-chinolin | 246 nM |

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel A

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

| | |
|---------------------|----------------|
| Wirkstoff | 1.0 mg |
| Milchzucker | 20.0 mg |
| Hartgelatinekapseln | <u>50.0 mg</u> |
| | 71.0 mg |

15

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

20

Beispiel B

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

| | | | |
|----|---------------------|--------|----|
| 25 | Wirkstoff | 1.0 | mg |
| | Benzalkoniumchlorid | 0.002 | mg |
| | Dinatriumedetat | 0.0075 | mg |
| | Wasser gereinigt ad | 15.0 | µl |

30 Herstellungsverfahren:

- 100 -

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel C5 Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

| | | |
|----|---------------------|---------|
| | Wirkstoff | 0.1 g |
| | Natriumchlorid | 0.18 g |
| 10 | Benzalkoniumchlorid | 0.002 g |
| | Wasser gereinigt ad | 20.0 ml |

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

15

Beispiel DTreibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

| | | |
|----|-------------|---------|
| 20 | Wirkstoff | 1.0 mg |
| | Lecithin | 0.1 % |
| | Treibgas ad | 50.0 µl |

Herstellungsverfahren:

- 25 Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel ENasalspray mit 1 mg Wirkstoff

30 Zusammensetzung:

| | | |
|----|---------------------|----------|
| | Wirkstoff | 1.0 mg |
| | Natriumchlorid | 0.9 mg |
| | Benzalkoniumchlorid | 0.025 mg |
| | Dinatriumedetat | 0.05 mg |
| 35 | Wasser gereinigt ad | 0.1 ml |

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

5 Beispiel FInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

| | | | |
|----|--------------------------------|------|--------|
| | Wirksubstanz | 5 mg | |
| | Glucose | | 250 mg |
| 10 | Human-Serum-Albumin | | 10 mg |
| | Glykofurol | | 250 mg |
| | Wasser für Injektionszwecke ad | | 5 ml |

Herstellung:

- 15 Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel G20 Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

| | | | |
|----|---|--------|--------|
| | Wirksubstanz | 100 mg | |
| | Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4 | | 12 mg |
| | Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | | 2 mg |
| 25 | Natriumchlorid | | 180 mg |
| | Human-Serum-Albumin | | 50 mg |
| | Polysorbat 80 | 20 mg | |
| | Wasser für Injektionszwecke ad | | 20 ml |

30 Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

35

Beispiel H

- 102 -

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | | |
|---|---------------------|--------|
| | Wirksubstanz | 10 mg |
| | Mannit | 300 mg |
| 5 | Human-Serum-Albumin | 20 mg |

Herstellung:

- Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben;
Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen;
10 gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

| | | |
|----|--------------------------------|--------|
| | Polysorbat 80 = Tween 80 | 20 mg |
| | Mannit | 200 mg |
| 15 | Wasser für Injektionszwecke ad | 10 ml |

Herstellung:

- Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen
abfüllen.
20

Beispiel ITabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

| | | |
|----|------------------|--------|
| | Wirksubstanz | 20 mg |
| 25 | Lactose | 120 mg |
| | Maisstärke | 40 mg |
| | Magnesiumstearat | 2 mg |
| | Povidon K 25 | 18 mg |

30 Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von
Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen;
Tablettengewicht 200 mg.

35 Beispiel JKapseln mit 20 mg Wirksubstanz

- 103 -

Zusammensetzung:

| | | |
|--------------------------|-------|--------|
| Wirksubstanz | 20 mg | |
| Maisstärke | | 80 mg |
| Kieselsäure. hochdispers | | 5 mg |
| 5 Magnesiumstearat | | 2.5 mg |

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

10

Beispiel KZäpfchen mit 50 mg WirksubstanzZusammensetzung:

| | | |
|-------------------------------------|-------|---------|
| Wirksubstanz | 50 mg | |
| 15 Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad | | 1700 mg |

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

20

Beispiel LInjektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mlZusammensetzung:

| | | |
|--------------------------------|-------|-------|
| Wirksubstanz | 10 mg | |
| 25 Mannitol | | 50 mg |
| Human-Serum-Albumin | | 10 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | | 1 ml |

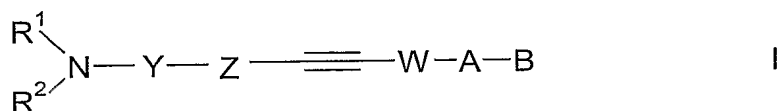
Herstellung:

30 Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

35

Patentansprüche

1. Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R^1, R^2 bedeuten unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{11} ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine $-\text{CH}_2-$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ ersetzt sein kann, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{3-8} -Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ -Gruppe benachbarte $-\text{CH}_2-$ -Gruppe durch $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ ersetzt sein kann,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- 105 -

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C₁₋₂-Alkylen-Brücke,

5

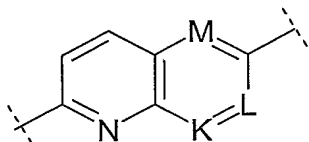
wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

10

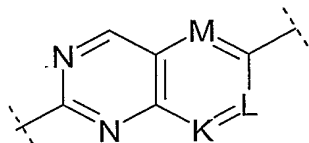
wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₃-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

15 Y

ist ausgewählt aus den Bedeutungen der Teilformeln Y1 bis Y9



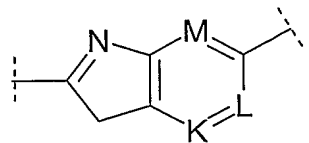
Y1



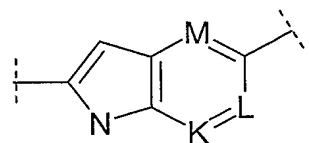
Y2



Y3

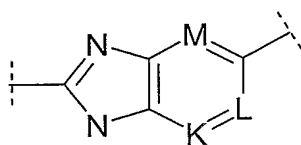


Y4

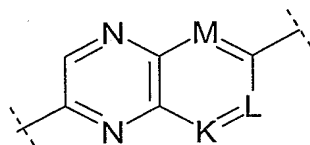


Y5

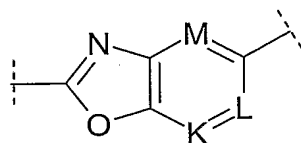
- 106 -



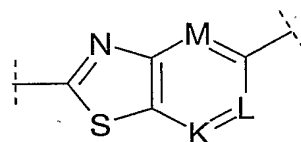
Y6



Y7



Y8



Y9

worin die Gruppen M, K und L eine CH-Gruppe bedeuten, wobei eine der Gruppen M, K, L auch ein N-Atom bedeuten kann, und

5 wobei in den Teilformeln Y1 bis Y9 eine oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} substituiert sein können, und

10 wobei in den Teilformeln Y5 und Y6 eine NH-Gruppe mit C_{1-4} -Alkyl substituiert sein kann,

A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, 15 Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Thienyl, Furanyl, Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im 20 Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können,

B eine der für Y, A angegebenen Bedeutungen oder

C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkynyl-, worin ein oder mehrere unabhängig voneinander C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰ substituiert sein können,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, (C₁₋₄-Alkyl)-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

- 108 -

- 5 R^{11} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-O-, Cyano, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl ein oder mehrfach substituiert sein können;
- 10 R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,
- 15 R^{14} Halogen, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-, R^{15} -CO-O-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -SO₂-NH-, R^{15} -O-CO-NH- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -SO₂-NH- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -CO- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -CO-O- C_{1-3} -alkyl-, $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl-, $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -alkyl- oder Cy- C_{1-3} -alkyl-,
- 20 R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl,
- 25 R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, Amino- C_{2-6} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl-,
- 30 R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl, N-(C_{1-4} -Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl oder N-(C_{1-4} -Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl;
- 35 R^{18}, R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,
- R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl

oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,

R²¹ C₁₋₄-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl, ω-Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl, ω-Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl, Di-C₁₋₄-alkylaminosulfonyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-sulfonyl,

R²² Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino, Acetyl-amino-, Propionyl-amino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₂₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, Z, R¹³ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

- 110 -

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

5 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste
10 R^1 , R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-5} -Alkenyl, C_{3-5} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Hydroxy- C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, (Hydroxy- C_{3-7} -cycloalkyl)- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy- C_{2-4} -alkyl-, ω -NC- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-4} -alkyl-, Hydroxy- C_{1-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkyl-, Carboxyl- C_{1-4} -alkyl-, Amino- C_{2-4} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-4} -
15 alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidiny- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-pyrrolidiny- C_{1-3} -alkyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-(C_{1-4} -Alkyl)-piperidin-3-yl, N-(C_{1-4} -Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidiny- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-piperidiny- C_{1-3} -alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Tetrahydrofuran-3-ylmethyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridyl oder Pyridyl- C_{1-3} -alkyl-,
20 wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F, C_{1-3} -Alkyl oder Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF_3 oder CN substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridyl-Rest ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein kann, und

der Rest R^{20} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

30

3. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe bilden, die ausgewählt ist aus den Bedeutungen Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, und Morphinol,

35

wobei ein- oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedenen Reste R^{14}

- 111 -

ersetzt sein können, und/ oder

wobei die angegebenen heterocyclischen Gruppen mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein

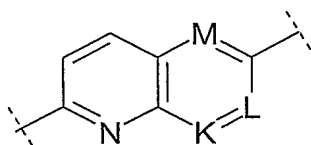
können, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

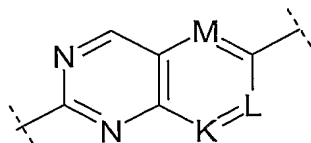
und die Reste R^{13} , R^{14} und die Gruppe Cy wie in Anspruch 1 definiert sind.

4. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung oder Ethylen bedeutet und W eine Einfachbindung bedeutet.

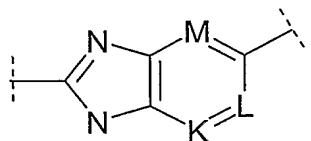
5. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der Teilformeln



Y1



Y2



Y6

worin die Gruppen M, K und L eine CH-Gruppe bedeuten, wobei eine der Gruppen

- 112 -

M, K, L auch ein N-Atom bedeuten kann, und

wobei in den Teilformeln Y1, Y2, Y6 eine oder mehrere CH-Gruppen unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert sein können, und

wobei in der Teilformel Y6 eine NH-Gruppe mit C_{1-4} -Alkyl substituiert sein kann,

wobei R^{20} wie in Anspruch 1 definiert ist.

6. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y eine Chinolin-Gruppe gemäß Teilformel Y1 bedeutet, in der die Gruppen M, K und L eine CH-Gruppe bedeuten, und wobei im Chinolin-Rest eine oder mehrere CH-Gruppen unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert sein können, wobei R^{20} wie in Anspruch 1 definiert ist.

7. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

R^{20} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung aufweist.

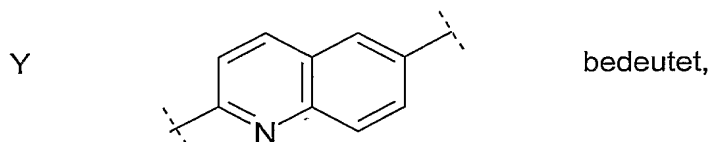
8. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B aus Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl ausgewählt ist, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

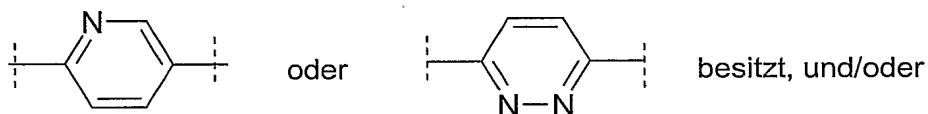
R^{20} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

9. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

5



- A eine Bedeutung ausgewählt aus



- B Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl, vorzugsweise Phenyl bedeutet,

10

wobei Y und A unsubstituiert oder einfach mit R^{20} substituiert sind, und B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander mit R^{20} substituiert ist, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann, und worin R^{20} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

15

10. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

20

R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Amino, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten R^{20} gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

25

- 114 -

11. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10.
- 5 12. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.
- 10 13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 15 14. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.
- 20 15. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.
- 25 16. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
- 30 17. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
- 35 Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

18. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

19. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

20. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

21. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

22. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist.

23. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 12, 13 und 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

24. Arzneimittel, enthaltend

einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 11 ausgewählt ist, sowie

einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

25. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5

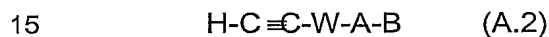


- 5 wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R^1 , R^2 , Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

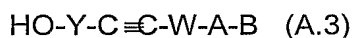


worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

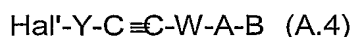


in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

- 20 die erhaltene Verbindung der Formel A.3

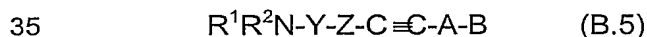


- 25 mit einem geeigneten Halogenierungsmittel zum Halogenid-Derivat A.4, in dem Hal' Cl, Br oder I bezeichnet, umgesetzt wird,



- 30 das mit einem Amin der Formel $H-NR^1R^2$ zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

26. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5

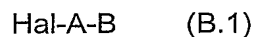


- 118 -

wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R^1 , R^2 , Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

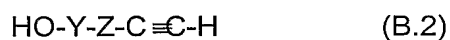
bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

5



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

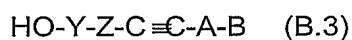
10



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

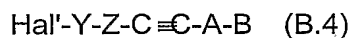
15

die erhaltene Verbindung der Formel B.3



20

mit einem geeigneten Halogenierungsmittel zum Halogenid-Derivat B.4, in dem Hal' Cl, Br oder I bezeichnet, umgesetzt wird,

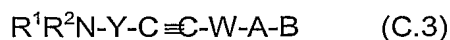


25

das mit einem Amin der Formel $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

27. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

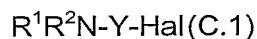
30



wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R^1 , R^2 , Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

35

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1

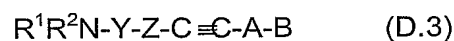


5 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



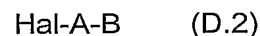
10 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter
umgesetzt wird.

28. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

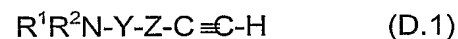


wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1 , R^2 , Y, Z, A und B eine der in den
Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

20 bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2



25 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel D.1



30 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt
wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/EP2005/003684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/06 C07D401/14 C07D405/14 A61K31/4709 A61K31/4427
A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29 March 2001 (2001-03-29) cited in the application claims 1,7,9,13-17,35-38 ----- | 1-28 |
| Y | WO 03/045313 A (MERCK & CO. INC; DEVITA, ROBERT, J; CHANG, LEHUA; CHAUNG, DANNY; HOANG) 5 June 2003 (2003-06-05) claims 1,11-22 ----- | 1-28 |
| P, X | WO 2004/039780 A (BOEHRINGER INGELHEIM; MUELLER, STEPHAN-GEORG; STENKAMP, DIRK; ARNDT, K) 13 May 2004 (2004-05-13) cited in the application claims 1,18-30; examples 3.40,3.45,20,21,31.1-31.17 ----- | 1-28 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 2005

Date of mailing of the international search report

09/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorst tot Voorst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/003684**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 14 and 15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP2005/003684

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0121577 | A | 29-03-2001 | AU 7315700 A | 24-04-2001 |
| | | | CA 2386474 A1 | 29-03-2001 |
| | | | EP 1218336 A2 | 03-07-2002 |
| | | | WO 0121577 A2 | 29-03-2001 |
| | | | JP 2002003370 A | 09-01-2002 |
| WO 03045313 | A | 05-06-2003 | AU 2002352878 A1 | 10-06-2003 |
| | | | CA 2468015 A1 | 05-06-2003 |
| | | | EP 1450801 A2 | 01-09-2004 |
| | | | JP 2005519876 T | 07-07-2005 |
| | | | WO 03045313 A2 | 05-06-2003 |
| | | | US 2005026915 A1 | 03-02-2005 |
| WO 2004039780 | A | 13-05-2004 | DE 10250708 A1 | 19-05-2004 |
| | | | AU 2003300507 A1 | 25-05-2004 |
| | | | CA 2504160 A1 | 13-05-2004 |
| | | | WO 2004039780 A1 | 13-05-2004 |
| | | | EP 1558578 A1 | 03-08-2005 |
| | | | US 2004209865 A1 | 21-10-2004 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nales Aktenzeichen
PCT/EP2005/003684

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/06 C07D401/14 C07D405/14 A61K31/4709 A61K31/4427
A61P3/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y | WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,7,9,13-17,35-38 | 1-28 |
| Y | WO 03/045313 A (MERCK & CO. INC; DEVITA, ROBERT, J; CHANG, LEHUA; CHAUNG, DANNY; HOANG) 5. Juni 2003 (2003-06-05) Ansprüche 1,11-22 | 1-28 |
| P,X | WO 2004/039780 A (BOEHRINGER INGELHEIM; MUELLER, STEPHAN-GEORG; STENKAMP, DIRK; ARNDT, K) 13. Mai 2004 (2004-05-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,18-30; Beispiele 3.40,3.45,20,21,31.1-31.17 | 1-28 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. September 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/09/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

vanVoorst tot Voorst, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

1. Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/003684

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 14, 15
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 14 und 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In: nales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003684

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| WO 0121577 | A | 29-03-2001 | AU | 7315700 A | 24-04-2001 |
| | | | CA | 2386474 A1 | 29-03-2001 |
| | | | EP | 1218336 A2 | 03-07-2002 |
| | | | WO | 0121577 A2 | 29-03-2001 |
| | | | JP | 2002003370 A | 09-01-2002 |
| <hr/> | | | | | |
| WO 03045313 | A | 05-06-2003 | AU | 2002352878 A1 | 10-06-2003 |
| | | | CA | 2468015 A1 | 05-06-2003 |
| | | | EP | 1450801 A2 | 01-09-2004 |
| | | | JP | 2005519876 T | 07-07-2005 |
| | | | WO | 03045313 A2 | 05-06-2003 |
| US | 2005026915 A1 | 03-02-2005 | | | |
| <hr/> | | | | | |
| WO 2004039780 | A | 13-05-2004 | DE | 10250708 A1 | 19-05-2004 |
| | | | AU | 2003300507 A1 | 25-05-2004 |
| | | | CA | 2504160 A1 | 13-05-2004 |
| | | | WO | 2004039780 A1 | 13-05-2004 |
| | | | EP | 1558578 A1 | 03-08-2005 |
| US | 2004209865 A1 | 21-10-2004 | | | |
| <hr/> | | | | | |